



Troubles du sommeil dans un modèle neuroendocrinien d'anxiété/dépression : stratégies de correction par des antidépresseurs monoaminergiques et innovants

Yannick Le Dantec

► To cite this version:

Yannick Le Dantec. Troubles du sommeil dans un modèle neuroendocrinien d'anxiété/dépression : stratégies de correction par des antidépresseurs monoaminergiques et innovants. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2014. Français. NNT : 2014PA114828 . tel-01226037

HAL Id: tel-01226037

<https://theses.hal.science/tel-01226037>

Submitted on 8 Nov 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11

ÉCOLE DOCTORALE 425 :

INNOVATION THÉRAPEUTIQUE : DU FONDAMENTAL A L'APPLIQUÉ

PÔLE : PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

DISCIPLINE :

Pharmacologie expérimentale et clinique

ANNÉE 2013-2014

SÉRIE DOCTORAT N°1297

THESE DE DOCTORAT

Soutenue le 09/10/2014

Par

Yannick LE DANTEC

Troubles du sommeil dans un modèle neuroendocrinien d'anxiété/dépression : stratégies de correction par des antidépresseurs monoaminergiques et innovants

Directeur de thèse : Pr. ESCOURROU Pierre Université Paris Sud

Composition du jury :

Rapporteurs : Dr. LUPPI Pierre-Hervé Université Lyon 1

Dr. MONGEAU Raymond Université Paris Descartes

Examineurs : Dr. FABRE Véronique Université Pierre et Marie Curie

Dr. MOCAËR Elisabeth Institut de Recherches Internationales Servier

Pr. GRANON Sylvie Centre de Neurosciences Paris-Sud

UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11

ÉCOLE DOCTORALE 425 :

INNOVATION THÉRAPEUTIQUE : DU FONDAMENTAL A L'APPLIQUÉ

PÔLE : PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

DISCIPLINE :

Pharmacologie expérimentale et clinique

ANNÉE 2013-2014

SÉRIE DOCTORAT N°1297

THESE DE DOCTORAT

Soutenue le 09/10/2014

Par

Yannick LE DANTEC

Troubles du sommeil dans un modèle neuroendocrinien d'anxiété/dépression : stratégies de correction par des antidépresseurs monoaminergiques et innovants

Directeur de thèse : Pr. ESCOURROU Pierre Université Paris Sud

Composition du jury :

Rapporteurs : Dr. LUPPI Pierre-Hervé Université Lyon 1

Dr. MONGEAU Raymond Université Paris Descartes

Examineurs : Dr. FABRE Véronique Université Pierre et Marie Curie

Dr. MOCAËR Elisabeth Institut de Recherches Internationales Servier

Pr. GRANON Sylvie Centre de Neurosciences Paris-Sud

Remerciements

Monsieur le Docteur Pierre-Hervé Luppi

Je vous remercie d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce mémoire et de me faire l'honneur d'évaluer ce travail. Je vous remercie, d'avoir accepté de suivre mes travaux depuis mon comité de mi-thèse et de m'avoir ouvert la porte de votre laboratoire. Merci pour vos conseils avisés.

Monsieur le Docteur Raymond Mongeau

Je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer ces travaux en qualité de rapporteur et de me faire l'honneur de siéger à ce jury.

Madame le Docteur Véronique Fabre

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'évaluer mon travail de recherche. Merci de m'avoir initialement accueilli au sein de votre laboratoire pour l'apprentissage de la polysomnographie. Merci d'avoir toujours été disponible.

Madame le Docteur Elisabeth Mocaër

Je vous remercie d'avoir accepté l'établissement d'une collaboration dans le but de corriger les troubles du sommeil de notre modèle par l'agomélatine. Ce fut une expérience très enrichissante.

Madame le Professeur Sylvie Granon

Je vous remercie de me faire l'honneur de faire partie de ce jury.

Monsieur le Professeur Alain Gardier

Je suis reconnaissant de m'avoir accueilli au sein de votre laboratoire, de m'avoir soutenu dès mon master 2 et tout au long de cette thèse. Je vous adresse mes remerciements les plus sincères pour m'avoir donné l'opportunité de découvrir et approfondir le domaine de la pharmacologie, des neurosciences et de l'anxiété/dépression. Je vous remercie pour les conseils que vous m'avez prodigués. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance la plus sincère.

Monsieur le Professeur Pierre Escourrou

Je vous remercie de m'avoir donné l'opportunité de réaliser cette thèse sur les troubles du sommeil. Je vous remercie de m'avoir donné la chance de découvrir l'autonomie d'un futur post-doc. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.

Madame le Docteur Joëlle Adrien

Je vous remercie de m'avoir accueilli dans votre laboratoire en début de master 2 et de m'avoir enseigné les subtilités de l'implantation et de l'enregistrement du sommeil. Merci d'avoir toujours été disponible tout au long de mes expériences et lors de la finalisation du processus de publication. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse salutation et de mon profond respect.

Madame le Docteur Isabelle Seif

Je me souviendrai toujours de notre première rencontre lors de mon entretien de master 2. Je vous remercie pour tous vos précieux conseils qui m'ont aidé à mener à bien mes expériences de recherche et affiner ma réflexion scientifique. Veuillez trouver ici le témoignage de ma respectueuse considération.

Monsieur le Docteur Denis David

Je te remercie de m'avoir donné la chance de découvrir et de réaliser les tests comportementaux caractéristiques de l'anxiété/dépression et d'avoir toujours su me donner des conseils lorsque j'en avais le plus besoin. Merci également de m'avoir soutenu et aidé lors de ma collaboration avec les laboratoires Servier. Merci également d'avoir établi des collaborations externes avec Colombia qui m'ont permis d'étendre mes techniques à la microdialyse et l'optogénétique. Ton dynamisme et ta motivation m'ont toujours forcé à en faire plus. Trouve ici le témoignage de mon amitié.

Monsieur le Docteur Bruno Guiard

Je te remercie de m'avoir suivi du début à la fin (même à distance !). Je te suis reconnaissant pour tous les conseils que tu m'as apportés dans l'analyse de mes données, la rédaction des articles et des projets, les oraux et la recherche de post-docs. Tu as toujours été disponible parfois même au détriment de ton temps et je t'en suis reconnaissant. Je te remercie pour ta générosité et tes nombreuses blagues qui ont égayé mes journées. Trouve ici le témoignage de mon amitié la plus sincère.

Monsieur le Docteur Jean-Philippe Guilloux

Pari tenu, pari gagné ! Oui, j'y suis arrivé. Quelle était la mise initiale ? Je te remercie de ta disponibilité à chaque fois que j'en ai eu besoin (statistiques, ordinateurs, etc.). Merci d'avoir suivi régulièrement l'état d'avancement de mon premier article dans le processus de publication jusqu'alors inconnu. Dans l'attente de te voir passé aux 2 roues motorisées ou de te croiser lors d'une régate de cata, trouve ici le témoignage de mon amitié.

Monsieur le Docteur Laurent Tristschler

Une belle rencontre ! Je te remercie pour tes excellents conseils scientifiques et techniques, tes questions embarrassantes, ta disponibilité « maintenant ou tout de suite ? ! », ta motivation « Alors t'as soumis ? Alors t'as candidaté ? ». Ta bonne humeur en toute situation et tes blagues quotidiennes. Trouve ici l'expression de mon amitié.

Monsieur le Professeur François Coudoré

Merci pour vos passages de soutien en fin de journées lors de la phase rédactionnelle. Merci pour votre gentillesse, votre sympathie et votre bonne humeur. Trouvez ici l'expression de mon respect.

Madame le Docteur Cécilia Gabriel-Gracia

Je vous suis reconnaissant d'avoir accepté notre projet de recherche et de m'avoir donné l'opportunité de tester l'agomélatine. Merci pour vos précieux conseils, votre disponibilité et de votre confiance.

Aux collaborateurs qui m'ont permis de m'ouvrir sur des sujets de recherche très intéressants et qui ont abouti à l'établissement d'articles de recherche de qualité : **Professeur René Hen, Docteur Mazen Kheirbek, Docteur Kate Nautiyal, Professeur Patrick Couvreur, Alice Gaudin.**

Aux « vulgarisateurs », Tanguy Schindler et Aurélie Massaux du Palais de la découverte

Je vous remercie de m'avoir donné l'opportunité de réaliser à vos côtés la semaine du cerveau au Palais. Je me souviendrai toujours de cette enrichissante expérience et de la rencontre de personnes dévouées et passionnées de Science et de Recherche.

Ces dames d'Air France, Odile Taillardat et Sylvie Bougard

Je vous remercie de m'avoir donné l'opportunité de prendre mon envol en réalisant des conférences de vulgarisation sur le thème du sommeil au sein de la grande famille d'Air France. J'ai adoré cette expérience. Merci pour votre gentillesse. Bon vent autour du globe Odile !

A christelle, Louise et Nicole

A l'équipe de l'animalerie, Valérie, Ayma, Pauline

Merci pour votre aide précieuse.

A la croisée des chemins de... Quentin, Guillaume, Gaël, Sophie, Hai, Lin, Indira, Flavie, Maryam, Daniela, Ha.

Je vous remercie de votre soutien durant les longues journées d'expérimentation, d'analyses et de rédaction. A ceux qui me disaient « A combien de kilomètres d'analyse es-tu ? », « Bientôt terminé ? » et « Faut tenter ! » ou « Polo ! » et encore « alors le post-doc ? » et à ceux qui m'ont fait découvrir Paris à 2 roues et la nuit, j'ai trouvé en vous l'exemple, l'amitié et la motivation au cours de cette endurante expérience.

Aux scientifiques que j'ai croisé, qui m'ont formé et qui en sont un peu pour quelque chose de tout ça...

Les rennais Stéphanie Le Bras, Christian Jaulin, Laura Magnaghi-Jaulin, Valérie Dupé, Vincent Lagente, Maryvonne Delamaire, Gilles Folléa.

Les lyonnais Charles Dumontet, Lars Peter-Jordheim, Paul-Antoine libourel et Sébastien Arthaud.

A mes parents et à ma soeur Katell

Merci de votre amour et soutien indéfectible. Parce que sans vous rien n'aurait été possible, je ne serai pas arrivé jusque-là. A vous qui me demandiez comment allaient les petites souris, ces mêmes qui nous ont éloigné, sachez que cette réussite est également la vôtre. Vous m'avez toujours soutenu et encouragé.

A ma belle-famille

David, Marie, Noémie, Jean-charles et Martine. Merci pour vos encouragements.

Aux amis de Bretagne et d'ici, d'hier et d'aujourd'hui

A la plus précieuse,

Parce que rien de tout ça ne serait pas arrivé sans toi, toi qui m'as porté jusqu'ici en te suivant. S'il y a une personne qui mérite une thèse et un emploi garanti à vie c'est bien toi, travailleuse invétérée. Cette thèse te revient en guise de pardon pour toutes les heures que nous avons passé chacun de notre côté la tête dans notre thèse, et en guise de remerciement pour toi qui m'a toujours écouté, conseillé et soutenu. Ne perds pas courage, tu y es presque, plus qu'une grande ligne droite à toute vitesse et bientôt libérée !

26 ans, le temps moyen qu'un être humain passe à dormir au cours de sa vie et le temps pour parvenir à soutenir une thèse...

Publications scientifiques

Articles originaux

Y. Le Dantec, G. Hache, J.P. Guilloux, B.P. Guiard, D.J. David, J. Adrien, P. Escourrou. « NREM sleep hypersomnia and reduced sleep/wake continuity in a neuroendocrine mouse model of anxiety/depression based on chronic corticosterone administration » (**Neuroscience**, 10.1016/j.neuroscience.2014.05.050). **ARTICLE 1**

Y. Le Dantec, D.J. David, A.M. Gardier, P. Escourrou. « Beneficial effects of fluoxetine and agomelatine on CORT-induced sleep/wake disorders » (**Soumis**). **ARTICLE 2**

Hache G, Guiard BP, **Le Dantec Y**, Orvoën S, David DJ, Gardier AM, Coudoré F (2012). « Antinociceptive effects of fluoxetine in a mouse model of anxiety/depression. » *Neuroreport*. Jun 20;23(9):525-9. doi: 10.1097/WNR.0b013e328353d70a.

Articles issus de collaborations

Interne

A. Gaudin, M. Yemisci, H.Eroglu, S. Lepetre-Mouelhi, O. Turkoglu, S. Caban, M. Sargon, S. Garcia-Argote, G. Pieters, B. Rousseau, H. Chacun, **Y. Le Dantec**, V. Nicolas, D. Desmaële, K. Andrieux, Y. Capan, T. Dalkara, P. Couvreur. « Squalenyl adenosine nanoparticles provide neuroprotection after stroke and spinal cord injury » (**Soumis**).

Externe

K Katherine M. Nautiyal, Kenji Tanaka, Mary M. Barr, Laurent Tritschler, **Yannick Le Dantec**, Denis J. David, Alain M. Gardier, Carlos Blanco, René Hen, Susanne E. Ahmari « Distinct circuits underlie the effects of 5-HT1B receptors on aggression and impulsivity » (**Soumis**).

Communications orales et affichées

Communication orale

Y. Le Dantec, G. Hache, B.P. Guiard, J.P. Guilloux, D.J. David, J. Adrien, P. Escourrou
« Characterization of sleep/wake disorders in a neuroendocrine mouse model of anxiety/depression
» Le congrès du sommeil, Novembre 2012, Bordeaux, France.

Communications affichées

Y. Le Dantec, D.J. David, A.M. Gardier, P. Escourrou « Effets d'une molécule innovante sur les troubles du sommeil induits par un traitement aux glucocorticoïdes dans un modèle animal d'anxiété/dépression » Le congrès du sommeil, Novembre 2013, Marseille, France.

Y. Le Dantec, G. Hache, B.P. Guiard, J.P. Guilloux, D.J. David, J. Adrien, P. Escourrou
« Characterization of sleep/wake disorders in a neuroendocrine mouse model of anxiety/depression
» XII journées de l'école doctorale « Innovation thérapeutique : du fondamental à l'appliqué »,
Châtenay-Malabry, France, Juin 2012/ école d'été ULLA, Londres, GB, Juillet 2013.

Quesseveur G, Hache G, **Le Dantec Y**, Rainer Q, Nguyen HT, Escourrou P, Coudore F, Hen R, Gardier AM, Guiard BP & David DJ. « Characterization of a mouse model of depression based on corticosterone addition in the drinking water » 44^{ème} European Brain and Behaviour Society meeting, Ascona, Suisse, Septembre 2012/ GDR-GPCR, Faculté de médecine Paris-VI, France, Octobre 2012.

Hache G, Guiard BP, **Le Dantec Y**, Orvoën S, David DJ, Gardier AM, Coudoré F. Inhibition of nociceptive behaviors by chronic administration of a selective serotonin reuptake inhibitor in a mouse model of anxiety/depression. 16th Annual meeting of the French Society of Pharmacology and Therapeutics 2012. Dijon, France. Fundamental and clinical pharmacology 2012 vol 26 issue s1

Table des matières

Remerciements	5
Publications scientifiques	9
Communications orales et affichées	11
Table des matières	13
Abréviations	17
Index des illustrations	19
Résumé	23
Objectifs	25
 Introduction	 27
Chapitre 1 – Le sommeil	29
A. Phylogénie du sommeil	31
B. Le rythme circadien et l’horloge biologique interne	32
C. Fonctions du sommeil	33
1. Adaptation environnementale	34
2. Homéostasie énergétique	34
3. Fonctions hormono-immunologiques	34
4. Mémorisation	35
D. Le sommeil normal	37
1. Chez l’Homme	37
2. Chez l’animal	39
E. Processus régulateurs du sommeil	41
F. Phénoménologie de l’alternance veille/sommeil	43
1. L’éveil, le système activateur ascendant et l’activation corticale	43
2. Génèse du sommeil et le système GABAergique de l’aire préoptique	53
3. Le sommeil paradoxal	55
Chapitre 2 – La dépression	59
A. Hypothèses neurobiologiques de la dépression	61
1. Théorie monoaminergique	61
2. Théorie neuroendocrinienne	62
B. L’axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien	63
1. L’axe HPA physiologique	64
2. L’axe HPA dans la pathologie dépressive	64
3. Bases moléculaires de l’axe HPA	67

4. L'axe HPA et le sommeil	71
5. Influences de l'axe HPA	71
C. Modélisation animale de la pathologie dépressive.....	73
1. Définition d'un modèle animal de dépression	73
2. Modèles de dépression issus de sélection d'élevage.....	74
3. Modèles de dépression issus de constructions génétiques	74
4. Modèles de dépression issus de lésions	75
5. Modèles induits par des substances pharmacologiques.....	75
6. Modèles fondés sur l'interaction sociale	75
7. Modèles résultant d'un stress	76
8. Modèle d'administration chronique de corticostérone.....	77
D. Traitements des épisodes dépressifs.....	81
1. Classification des antidépresseurs.....	82
2. Le transporteur de la sérotonine	82
3. Les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS)	83
4. Les récepteurs sérotoninergiques et rôle du récepteur 5-HT _{2C}	85
5. Thérapies innovantes : cas de l'agomélatine	87
6. La privation de sommeil, une thérapie non médicamenteuse validée dans la dépression.....	97
7. Stratégie de raccourcissement du délai d'action par antagonisation des récepteurs 5-HT _{2C}	99
Chapitre 3 – Troubles du sommeil dans l'anxiété/dépression et traitements par des antidépresseurs	101
A. Définition et échelles cliniques d'évaluation	103
B. Nature des troubles du sommeil dans la dépression.....	104
1. L'insomnie	104
2. L'hypersomnie	104
3. Changements d'architecture veille/sommeil dans la dépression	105
C. Modèles animaux d'anxiété/dépression avec troubles du sommeil.....	106
D. Choix d'un modèle animal d'étude.....	109
E. Stratégies thérapeutiques	109
1. Effets d'antidépresseurs sur l'architecture veille/sommeil	109
2. Conclusion des effets des antidépresseurs sur le sommeil et choix d'antidépresseurs.....	113
Résultats expérimentaux.....	115
Article 1 : NREM sleep hyperosmia and reduced sleep/wake continuity in a neuroendocrine mouse model of anxiety/depression based on chronic corticosterone administration	119
Article 2 : Beneficial effects of fluoxetine and agomelatine on CORT-induced sleep/wake disorders	137
Résultats complémentaires	163

A. Cinétiques comparées d'apparition des troubles du sommeil, du phénotype d'anxiété/dépression et de leur rémission dans le modèle CORT	165
B. Effets anxiolytiques/antidépresseurs de la privation de sommeil dans le modèle CORT	167
Discussion générale	175
A. Modélisation animale des troubles du sommeil : résumé des principaux résultats obtenus	178
1. Apport, comparaison et limites du modèles CORT chez la souris	180
2. Compréhension des modifications veille/sommeil	182
B. Intérêt des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et apport de la composante mélatoninergique dans la correction des troubles du sommeil atypiques dans l'anxiété/dépression	188
1. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et sommeil	189
2. Intérêt de la composante mélatoninergique sur les troubles du sommeil induits par la CORT	191
C. Perspectives.....	195
Conclusion	197
Références bibliographiques	201
Articles annexes sans relation avec le sujet de thèse	261
Article annexe n°1 : Antinociceptive effects of fluoxetine in a mouse model of anxiety/depression	263
Article annexe n°2 : Squalenoyl adenosine nanoparticles provide neuroprotection after stroke and spinal cord injury.....	271
Article annexe n°3 : Distinct circuits underlie the effects of 5-HT1B receptors on aggression and impulsivity.....	277

Abréviations

5-HT : 5-hydroxytryptamine ou sérotonine	KO : knockout
5-HTP : 5-hydroxytryptophane	LC : locus coeruleus
11β-HSD : 11 β -hydroxysteroid deshydrogénase	LCR : liquide céphalo-rachidien
AA-NAT : arylalkylamine N-acétyltransférase	LDT : noyau tegmental latérodorsal
ACTH : hormone adrénocorticotrope	LH : hypothalamus latéral
ADN : acide désoryribonucléique	NA : noradrénaline
AMPc : adénosine monophosphate cyclique	HPA : axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
AVP : arginine vasopressine peptide	MCH : mélanocortine
BDNF : brain-derived neurotrophic factor	MDR-pG : multiple drug resistance p-glycoprotein
BF : télencéphale basal	MnPO : aire préoptique médiane
CBG : corticosteroid-binding globulin	MR : récepteurs aux minéralocorticoïdes
CGM : cellules ganglionnaires à mélanopsine	MT : mélatonine
CORT : corticostérone	NA : noradrénaline
CPA : cellule présentatrice d'antigène	NAS : N-acétylsérotonine
CRE : élément de réponse à l'AMPc	NAT : transporteur de recapture de la noradrénaline
CREB : protéine de liaison à l'élément de réponse de l'AMPc	nGRE : negative glucocorticoid responsive element
CRF : corticotrophin-releasing factor	NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique
CRH : cortico-releasing hormone	NREM sleep : sommeil lent ou sommeil à ondes lentes (SOL)
DA : dopamine	NSC : noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus
dDPME : noyau réticulaire mésencéphalique profond	NSF : novelty suppressed feeding
DMH : noyau dorsomédial de l'hypothalamus	OF : open field
DPGI : noyau réticulaire paragigantocellulaire dorsal	PKA : protéine kinase A
DRN : noyau du raphé dorsal	PKC : protéine kinase C
EEG : électroencéphalogramme	PPT : noyau tegmental pédunculo-pontique
EOG : électrooculogramme	PVN : noyau paraventriculaire de l'hypothalamus
EMG : électromyogramme	RCPG : récepteurs couplés aux protéines G
EPM : elevated plus maze	REM sleep : rapid eye movement sleep ou sommeil paradoxal (SP)
FR : formation réticulée	RHT : tractus rétino-hypothalamique
GABA : acide γ -aminobutyrique	SCG : ganglions cervicaux supérieurs
GC : glucocorticoïdes	SERT : transporteur de recapture de la sérotonine
GIV : noyau réticulaire gigantocellulaire ventral	SNC : système nerveux central
Glu : glutamate	SOL : sommeil à ondes lentes
GR : récepteurs aux glucocorticoïdes	SP : sommeil paradoxal
GRE : glucocorticoid responsive element	SWA : Slow wave activity
HCRT/ORX : hypocréatine/orexine	SWS : slow wave sleep
HIOMT : hydroxyindol-O-méthyltransférase	TCA : antidépresseur tricyclique
HIS : histamine	TMN : noyau tubéromammillaire
HSP : heat shock protein	TNF-α : tumor necrosis factor α
Hz : hertz	Tph2 : tryptophane hydroxylase de type 2
IL : interleukine	TST : total sleep time, temps total de sommeil
IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase	TWT : total wake time, temps total d'éveil
IML : zone intermédiolatérale	VLPO : aire préoptique ventrolatérale
IRN : inhibiteur de recapture de la noradrénaline	vIPAG : substance grise périaqueducule ventrolatérale
IRND : inhibiteur de recapture de la noradrénaline et de la dopamine	vPAG : substance grise périaqueducule ventrale
IRSN : inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	VTA : aire tegmentale ventrale
ISRS : inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine	

Index des illustrations

[Figures]

Figure 1 : Isolement temporaire et libre-cours.....	33
Figure 2 : Profil électroencéphalographique selon les stades d'éveil et de sommeil chez l'Homme	40
Figure 3 : Hypnogramme représentatif d'une nuit de sommeil chez un sujet sain	40
Figure 4 : Processus mis en jeu au cours de l'alternance veille/sommeil	42
Figure 5 : Dessin représentatif d'une coupe sagittale de cerveau humain et des composants du système activateur ascendant de l'éveil.....	44
Figure 6 : Représentation d'une coupe sagittale de cerveau humain et des projections de l'aire préoptique ventrolatérale (VLPO) sur le système activateur ascendant de l'éveil.....	54
Figure 7 : Modélisation du système de bascule veille/sommeil ou d'inhibitions réciproques ou « flip-flop switch »	58
Figure 8 : Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) et ses fonctions physiologiques associées.	63
Figure 9 : Mécanismes génomiques et non-génomiques de régulation de la transcription des gènes par les glucocorticoïdes.	69
Figure 10 : Prise en charge thérapeutique d'un épisode dépressif caractérisé.	81
Figure 11 : Effets d'un traitement ISRS aigu versus chronique sur la neurotransmission sérotoninergique.	84
Figure 12 : Localisation cellulaire et voies de signalisations des différents types et sous-types de récepteurs de la sérotonine	84
Figure 13 : Etapes de biosynthèse de la mélatonine	89
Figure 14 : Contrôle photique du rythme circadien <i>via</i> la sécrétion de mélatonine.....	91
Figure 15 : Schématisation du protocole expérimental utilisé	169
Figure 16 : Effets comportementaux de la privation de sommeil dans le modèle CORT.	170
Figure 17 : Rebond de sommeil post-privation dans le modèle CORT.....	171
Figure 18 : Représentation des interactions entre l'axe HPA et le sommeil.	185
Figure 19 : Effets d'un stress aigu et chronique sur les neurones orexinergiques.....	195
Figure 20 : Relations entre la dépression, le sommeil, les systèmes monoaminergiques et l'action de stratégies pharmacologiques.	199

Index des illustrations

[Tableaux]

Tableau 1 : Effets sur le sommeil d'agonistes/antagonistes des récepteurs de la sérotonine.	48
Tableau 2 : Différentes approches dans la construction d'un modèle animal en neuropsychiatrie (Nestler and Hyman, 2010)	73
Tableau 3 : Similarité des conséquences de l'administration de CORT et manifestations humaines de la dépression	80
Tableau 4 : Effets de l'agomélatine sur les rythmes, le sommeil et le comportement dans des modèles animaux.....	96
Tableau 5 : Modèles animaux d'anxiété/dépression exprimant des troubles du sommeil.	108
Tableau 6 : Effets d'antidépresseurs sur le sommeil chez l'animal.....	111
Tableau 7 : Effets d'antidépresseurs sur le sommeil chez l'Homme.....	112
Tableau 8 : Cinétique des effets obtenus sur le comportement et le sommeil des souris CORT.....	165
Tableau 9 : Cinétique des effets pharmacologiques obtenus sur le comportement et le sommeil des souris CORT.....	166
Tableau 10 : Principaux résultats concernant le sommeil dans le modèle CORT.	179
Tableau 11 : Effets des récepteurs mélatoninergiques sur le sommeil et l'anxiété/dépression chez l'animal.	194

Résumé

Il existe une comorbidité entre troubles du sommeil et dépression. Très souvent précurseurs et annonciateurs d'épisodes dépressifs, les troubles du sommeil constituent une plainte fréquemment retrouvée chez des sujets présentant des troubles de l'humeur. Bien qu'il n'existe pas une unicité de dérégulation de l'architecture veille/sommeil, les plaintes les plus souvent rencontrées sont l'insomnie (60-80% des cas) ou l'hypersomnie (15-20% des cas). Elles sont associées à une fragmentation du sommeil, une pression de sommeil paradoxal concomitant à une diminution du sommeil à ondes lentes. La dynamique de libération des monoamines cérébrales au cours de l'alternance veille/sommeil, favorise soit l'éveil soit le sommeil (lent et/ou paradoxal). Les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture des monoamines, prescrits pour le traitement des épisodes dépressifs, ont une influence sur l'architecture veille/sommeil.

L'objectif de ce travail a été d'étudier l'architecture veille/sommeil dans un modèle animal d'anxiété/dépression reposant sur une dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien suite à une administration chronique de corticostérone. Pour ce faire, après avoir induit et vérifié le phénotype chez la souris par une batterie de tests comportementaux, récapitulant diverses anomalies de la pathologie, nous avons cherché à caractériser par une étude polysomnographique les troubles du sommeil suspectés dans ce modèle animal et tenté de les corriger à l'aide d'administrations chroniques d'antidépresseurs.

Nous avons démontré que l'administration chronique de corticostérone chez la souris induit des troubles du sommeil atypiques, apparaissant précocement puis co-exprimés avec le phénotype d'anxiété/dépression. Ces troubles du sommeil atypiques sont représentés par une augmentation du temps total de sommeil, reflet d'une intrusion de sommeil à ondes lentes, signe d'une hypersomnie, associée à une fragmentation du sommeil. La corrélation des altérations veille/sommeil aux dysfonctions comportementales d'anxiété/dépression montre l'intérêt de la prise en charge commune de facteurs de comorbidité. La fluoxétine, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), ainsi que l'agomélatine, un antagoniste des récepteurs de la sérotonine (5-HT_{2c}) et agoniste des récepteurs de la mélatonine (MT₁ et MT₂), ont des effets bénéfiques sur les troubles du sommeil décrits dans ce modèle animal.

La caractérisation de troubles du sommeil atypiques chez les souris CORT renforce la pertinence de ce modèle neuropsychopharmacologique. En effet, il exprime une des comorbidités fréquentes des pathologies dépressives. De plus, il permet d'évaluer les effets pharmacologiques de substances de références et innovantes puisque la composante mélatoninergique apportée par l'agomélatine a démontré un intérêt dans l'architecture veille/sommeil de ce modèle. L'ensemble de nos travaux fait ressortir l'importance du développement et de l'utilisation de modèles animaux co-exprimant troubles du sommeil et anxiété/dépression afin de mieux définir les mécanismes liant ces pathologies et d'optimiser le développement des futurs antidépresseurs.

Objectifs

L'objectif premier de ce travail a été de **caractériser les troubles du sommeil suspectés dans un nouveau modèle d'anxiété/dépression : le modèle « CORT »**. Ce modèle est établi sur l'hypothèse de la dysfonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien dans la dépression, suite à un stress chronique chez l'Homme. En effet, une hypercortisolémie est observée chez 20% des patients déprimés. Dans ce modèle murin, le phénotype anxio/dépressif est obtenu par l'administration chronique de corticostérone dans l'eau de boisson. La caractérisation de l'altération de l'architecture veille/sommeil de ce modèle est décrite dans l'article 1.

Le second objectif, thérapeutique quant à lui, a été de **corriger ces troubles du sommeil atypiques à l'aide de différentes classes d'antidépresseurs**. Ainsi, étant donné l'augmentation de la propension de sommeil observée dans le modèle CORT, nous avons, dans une première expérience, administré un **traitement chronique de fluoxétine**, inhibiteur de recapture sélectif de la sérotonine (ISRS) et antidépresseur de référence, afin de produire un effet éveillant. Dans une seconde expérience nous avons administré un **traitement chronique d'un antidépresseur innovant, l'agomélatine**, un agoniste des récepteurs de la mélatonine (MT₁, MT₂) et antagoniste des récepteurs 5-HT_{2C} de la sérotonine. Se situant dans un contexte de dépression avec présence de troubles du sommeil, nous avons choisi ce nouvel antidépresseur au profil resynchronisateur de l'horloge circadienne. Les effets bénéfiques de ces traitements chroniques d'antidépresseurs, sur les troubles du sommeil de notre modèle animal, sont rapportés dans l'article 2.

Ces travaux s'inscrivent dans l'élargissement des études effectuées au laboratoire EA 3544 par la caractérisation phénotypique d'un modèle animal *via* la description des troubles du sommeil en tant que facteurs de comorbidité des troubles anxio/dépressifs. Les antidépresseurs utilisés cherchent à définir le profil pharmacologique nécessaire pour corriger les troubles du sommeil atypiques liés aux troubles du comportement et de l'humeur.

Introduction

Chapitre 1 – Le sommeil

Un tiers de notre vie est consacré au sommeil. Le sommeil est un état naturel de suspension des activités conscientes, qui survient à intervalles réguliers. C'est un besoin exprimé par tous les mammifères et presque tous les vertébrés. Il constitue un état physiologique qui se manifeste par une posture propice au repos du corps et du cerveau. Les premières évocations du sommeil remontent à l'Antiquité dans la mythologie grecque avec Hypnos, dieu du sommeil. Le sommeil fut longtemps considéré comme un état « passif », voir même proche de la mort, comme le reflète Thanatos, dieu de la mort et frère de Hypnos. Ce n'est que récemment, par l'avènement des études électrophysiologiques, que l'enregistrement et la caractérisation d'ondes cérébrales spécifiques au cours du sommeil, ont fait de lui un état finement régulé et dynamique. C'est en 1875 que l'activité du cortex mis à nu, fut, pour la première fois, enregistrée chez le singe. En 1929, Hans Berger mis au point l'électroencéphalographie (EEG) pour mesurer chez l'Homme l'activité électrique corticale du cerveau sur le cuir chevelu. Rapidement couplé à la mesure des activités musculaire, oculaire, cardiaque et respiratoire dans les années 1950, l'avènement de la polygraphie mettra en lumière que le sommeil n'est pas état uniforme. En effet, en 1957 à Chicago, l'équipe de Nathaniel Kleitman, Eugen Aserinski et William Dement ont mis en évidence un nouveau stade de sommeil, distinct de l'éveil et du sommeil à ondes lentes qu'ils dénommèrent : REM sleep pour Rapid Eye Movement sleep. Cette dénomination repose sur l'observation de mouvements oculaires rapides. Conjointement, en France, l'équipe de Michel Jouvet décrivit ce même stade de sommeil chez le chat, qu'ils nommèrent Sommeil Paradoxal (SP) du fait d'une activité cérébrale intense, proche de celle de l'état d'éveil, associée à une atonie musculaire et la présence de mouvements oculaires rapides. Plus récemment, des découvertes ont montré l'existence de centres activateurs du SP au sein tronc cérébral, s'opposant aux centres de l'éveil, et abolissant la croyance en un état passif du sommeil.

A. Phylogénie du sommeil

Le sommeil, ou période de quiescence physiologique, est un état hautement conservé dans l'évolution car retrouvé de la drosophile à l'Homme. D'un point de vue évolutif, des études phylogénétiques ont montré que le sommeil à ondes lentes pré-existait chez l'ancêtre commun aux vertébrés et aux invertébrés ([Campbell and Tobler, 1984](#), [Nitz et al., 2002](#), [Ramon et al., 2004](#)). Le sommeil est donc une des plus anciennes adaptations de l'évolution. Le sommeil paradoxal quant à lui, n'est apparu que chez certains vertébrés dont presque tous les mammifères ([Mukhametov et al., 1984](#)) et les oiseaux ([Siegel et al., 1999](#)). Selon la position dans le règne animal, les prédateurs comme l'Homme, peuvent s'octroyer de longues périodes ininterrompues de sommeil à l'inverse des proies dont la survie dépend de leur état vigile et qui ne s'offrent que de brefs intervalles de sommeil. De manière remarquable, les dauphins ont trouvé la parade du maintien de la vigilance pendant le sommeil en effectuant un sommeil uni-hémisphérique alterné. Cette adaptation leur est essentielle pour le contrôle de l'ouverture-fermeture de l'évent car ils ne disposent pas de respiration autonome.

B. Le rythme circadien et l'horloge biologique interne

Basé sur la théorie héliocentrique d'Aristarque de Samos puis de Copernic et Galilée, la rotation de la Terre autour du soleil impute à la plupart des espèces un rythme journalier de 24h : le rythme circadien (du latin *circa*, environ et *dies*, jour). En 1729, Jean-Jacques d'Ortous de Mairan démontra pour la première fois l'existence de nyctinastie chez le mimosa. Ce dernier, ouvrant ses feuilles le jour et les fermant la nuit et maintenant cette alternance en condition d'obscurité constante, révéla l'adaptation d'une « activité » selon les variations externes de lumière/obscurité. Cette expérience fut complétée en 1832 par Augustin de Candolle par l'observation d'ouverture/fermeture des feuilles du mimosa une à deux heures plus tôt chaque jour, révélant ainsi une périodicité de 22 à 23h. Ces résultats démontrèrent que le rythme circadien peut être sujet à un phénomène dit de « libre cours » ou de « free-running » lorsque celui-ci n'est pas régi par les conditions externes dites de photo-entraînement. En d'autres termes, dans de telles conditions, en l'absence de synchroniseurs externes ou donneurs de temps ou Zeitgebers, le rythme circadien n'est plus synchronisé sur le temps de rotation de la Terre en 24h mais est légèrement inférieur ou supérieur selon les espèces. Chez l'Homme, les expériences d'Aschoff et du géologue Michel Siffre ont montré qu'en condition d'isolement temporaire notre activité est sujette à un décalage de phase, pouvant se retrouver en milieu de nuit (figure 1). Cette propriété fut également décrite chez d'autres vertébrés (Lowe et al., 1967) et chez la souris (Erkinaro, 1969). L'apparition de cette horloge interne et du rythme circadien au cours de l'évolution permet des périodes d'activité/veille et d'inactivité/sommeil appropriées quel que soit le taux d'éclairage selon les saisons ou lieux sur Terre. Erwin Bunning démontra le caractère héréditaire du rythme circadien des plantes et des insectes en croisant des espèces de périodes endogènes différentes (Bunning, 1969).

L'alternance activité/veille-repos/sommeil est régie de façon endogène et fluctue selon les variations environnementales et notamment par l'alternance de lumière/obscurité. La recherche chez les mammifères d'un centre régulateur a mis en évidence l'existence d'une paire de noyaux antérieurs à l'hypothalamus et situés au-dessus du chiasma optique : les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus (NSC), principal oscillateur endogène. Bien que l'ablation des NSC induise une arhythmie comportementale et hormonale, leur transplantation chez des animaux arythmiques a démontré leur nécessité et suffisance pour générer un rythme circadien vis-à-vis du comportement de locomotion (Ralph et al., 1990). De plus, la transplantation de NSC d'animaux mutants présentant de plus courtes périodes endogènes eut pour conséquence d'induire chez les animaux receveurs une période locomotrice propre au mutant (Ralph et al., 1990). Néanmoins, les transplants de NSC ne permirent pas de restaurer les rythmes de sécrétion endocrine de mélatonine ni de corticostérone (Meyer-Bernstein et al., 1999), suggérant l'implication de connections neuronales spécifiques pour leur contrôle circadien. En revanche, il fut mis en évidence la restauration de rythmicité circadienne de l'activité locomotrice et de la température corporelle après transplantation de tissu pinéal chez des moineaux préalablement pinéalectomisés (Zimmerman and Menaker, 1979), révélant ainsi l'implication de facteurs diffusibles ainsi que l'importance de la glande

pinéale dans le contrôle des rythmes circadiens. Chez des rats placés en période constante, l'administration quotidienne de mélatonine prodigue une restauration de rythmicité circadienne (Armstrong et al., 1986). Outre leur implication dans la régulation de l'activité locomotrice et de la température corporelle, les NSC sont impliqués dans de nombreuses fonctions physiologiques telles que la régulation des rythmes circadiens de température et sécrétion de cortisol (Torres-Farfan et al., 2003), du sommeil (Aeschbach et al., 2003), de l'humeur, de l'anxiété, de l'appétit, de la douleur, des réponses immunitaires, cardiovasculaires et métaboliques (Hardeland et al., 2011), notamment médiés par la mélatonine.

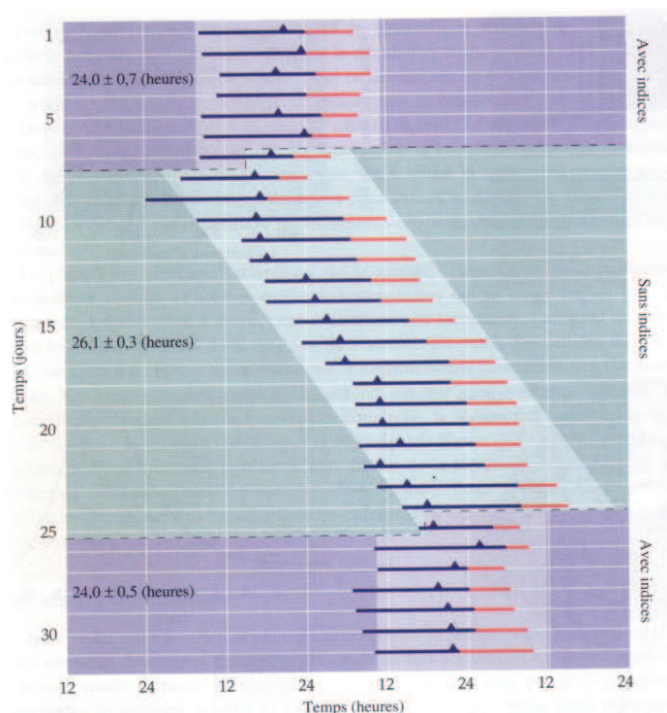


Figure 1 : Isolement temporaire et libre-cours.

D'après (Aschoff, 1965) tel que reproduit dans Neurosciences 3^{ème} édition De Boeck.

C. Fonctions du sommeil

Le sommeil est fonctionnellement important puisque, ayant persisté au cours de l'évolution, il existe chez les espèces étudiées à ce jour, de la drosophile à l'Homme. Il se produit même dans des environnements défavorables, justifiant de sa nécessité. Le sommeil rendant les espèces animales particulièrement vulnérables, ses avantages doivent outrepasser cet inconvénient. Longtemps considéré comme un état mystérieux, de nombreux questionnements quant aux fonctions du sommeil ont justifié les expériences de privation totale ou partielle (sélective du sommeil paradoxal). L'étude des troubles du sommeil chez les patients a permis d'en déceler leurs incidences sur les fonctions de l'organisme. Les

principales fonctions du sommeil se retrouvent dans l'adaptation environnementale, l'homéostasie énergétique, les fonctions immunitaires et cognitives.

1. Adaptation environnementale

Chaque animal appartient à une niche écologique, c'est-à-dire à un ensemble d'opportunités et d'épreuves environnementales auquel il s'est adapté pour survivre et prospérer. Ceci prédispose les animaux à être nocturnes (comme la plupart des rongeurs) ou diurnes (comme l'Homme). De la sorte, chaque espèce est prédisposée à trouver son besoin en nourriture et à échapper aux prédateurs dans l'une ou l'autre des périodes. Le sommeil impose à un animal à se conformer aux contraintes propres à la niche écologique à laquelle il est le mieux adapté ([Meddis, 1975](#)) puisque le manque de sommeil et les sensations désagréables qu'il génère sont autant de signes que la sélection naturelle a développé pour forcer l'activité à suivre un rythme circadien.

2. Homéostasie énergétique

Tout processus physiologique a besoin d'énergie. Or, la principale fonction du sommeil est d'économiser et restaurer les besoins énergétiques qui décroissent durant l'éveil ([Tasali et al., 2008](#)). Cette énergie, fournie sous la forme d'adénosine triphosphate (ATP), est issue de créatine phosphate, de glucose, de glycogène et d'acides gras. Dans le cerveau et dans le cas d'une forte activité neuronale, le lactate astrocytaire constitue une source d'énergie rapidement mobilisable ([Brown and Ransom, 2007](#)) dont le taux est corrélé à l'activité corticale ([Dash et al., 2012](#)). Le taux métabolique du cerveau étant lié à l'activité synaptique et neuronale ([Attwell and Gibb, 2005](#)), une plus faible énergie est consommée lors du sommeil lent qu'à l'état d'éveil ou lors du sommeil paradoxal ([Dash et al., 2013](#)). Le sommeil lent est marqué d'une diminution du tonus musculaire, des rythmes cardio-respiratoires, de la pression artérielle, du débit sanguin cérébral et de la température corporelle. Ces diminutions contribuent à économiser et restaurer l'énergie dépensée pendant l'éveil puisque les gènes du métabolisme énergétique sont surexprimés lors de cet état ([Cirelli et al., 2006](#)). Renforçant la théorie d'homéostasie métabolique, de récents travaux ont montré l'importance du sommeil dans la clairance métabolique de produits résiduels du métabolisme neuronal accumulés durant l'éveil et éliminés dans l'espace interstitiel cortical augmentant jusqu'à 60% lors du sommeil ([Xie et al., 2013](#)).

3. Fonctions hormono-immunologiques

Le sommeil est impliqué dans des fonctions endocrines telles que la sécrétion d'hormones. Il s'effectue lors du sommeil, une diminution de l'activité de deux systèmes de stress : le système hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) ([Bierwolf et al., 1997](#)) et le système nerveux sympathique ([Ottaway and Husband, 1992](#)). Ceci engendre une baisse des niveaux sanguins en cortisol, adrénaline et

noradrénaline. Inversement, des médiateurs œuvrant dans la croissance, la différenciation, la réparation cellulaire et la satiété augmentent leurs taux sériques lors du sommeil (Spiegel et al., 1995, Born and Fehm, 1998, Simon et al., 1998, Haus, 2007, Reis et al., 2011). Parallèlement, la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine (IL)-1, -12, le tumor necrosis factor α (TNF- α), l'interféron γ (IFN- γ) (Haus, 2007), l'activation du système du complément (Reis et al., 2011) et la concentration des lymphocytes et des cellules T helper augmente dans les nœuds lymphatiques (Dickstein et al., 2000, Zager et al., 2007). Cette extravasation vers les nœuds lymphatiques est favorisée par la diminution de cortisol puisque les glucocorticoïdes affectent la migration lymphocytaire (Cox and Ford, 1982). Ce rôle pro-inflammatoire du sommeil se retrouve essentiellement en début de sommeil, plus riche en sommeil lent. Le pic sécrétoire de cortisol précède l'éveil. Les monoamines augmentent au cours de cet état et contrent ces réponses immunitaires selon un processus anti-inflammatoire (Elenkov et al., 2008, Lange et al., 2010). Ainsi, il s'accumule à l'éveil, divers facteurs délétères tels que des espèces réactives de l'oxygène, des protéines de choc thermique ou nucléotides (ATP) (Porkka-Heiskanen and Kalinchuk, 2011), qui stimulent la production de cytokines pro-inflammatoires par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et agissent de concert en signaux de danger pour déclencher des réponses immunitaires adaptatives lors de la phase de quiescence (Gallucci and Matzinger, 2001). De plus, le sommeil favorise l'interaction entre CPA et cellules T selon la formation d'une « synapse immunologique », en renforçant la production d'IL-12 par les CPA et monocytes (Liu, 2005, Dimitrov et al., 2007). D'autre part, des études réalisées chez des sujets privés de sommeil ont démontré des changements d'expression de gènes impliqués dans l'immunité (Moller-Levet et al., 2013) ainsi qu'une augmentation des biomarqueurs pro-inflammatoires tels que l'IL-1 β , IL-6, le TNF- α et la protéine C-réactive (Opp et al., 1992, Shearer et al., 2001, Meier-Ewert et al., 2004). Le sommeil témoigne donc d'un rôle particulièrement important dans l'initiation et le maintien des réponses immunitaires adaptatives et dans la formation de la mémoire immunologique (synapse immunologique).

4. Mémorisation

Outre le rôle physiologique du sommeil plusieurs études ont démontré son importance dans les processus de plasticité cérébrale et de consolidation de la mémoire à long terme. La mémoire repose sur les processus d'encodage, de mémorisation et de récupération de l'information. S'il est impossible d'apprendre à l'état endormi, le sommeil renforce cependant l'apprentissage (Marshall et al., 2006) et consolide la mémoire (Maquet et al., 2000, Walker et al., 2003, Born and Wagner, 2004, Walker and Stickgold, 2004, Nishida and Walker, 2007, Diekelmann and Born, 2010) de données ou d'événements réalisés en éveil (Ellenbogen et al., 2007, Diekelmann et al., 2011). Au contraire, son altération ou sa privation peuvent induire des déficits cognitifs (Lo et al., 2012). Les troubles cognitifs font partie intégrante du diagnostic de la dépression en accord avec le manuel de Diagnostic et Statistique des troubles Mentaux (DSM-V).

L'apprentissage et la mémorisation sont régis par la capacité du cerveau à établir un réseau neuronal spécifique et à en moduler son activité synaptique. Selon des évidences morphologiques ([Bushey et al., 2011](#)), électrophysiologiques ([Vyazovskiy et al., 2008](#)) et transcriptomiques ([Pompeiano et al., 1994a](#), [Pompeiano et al., 1997](#)), Tononi et Cirelli établirent l'hypothèse de l'homéostasie synaptique « SHY » ([Tononi and Cirelli, 2003](#)).

Cette hypothèse stipule que les synapses d'un circuit de neurones sont dites renforcées (ou potentialisées) lors de la réalisation d'une tâche d'apprentissage/mémorisation au cours de l'éveil ([Tononi and Cirelli, 2006](#)). Au cours du sommeil, certaines de ces synapses sont réactivées (potentialisation à long terme ou LTP) tandis que d'autres sont réduites voire supprimées (dépression à long terme ou LTD) car considérées comme superflues, dans un souci d'économie énergétique et de place. De cette manière, le sommeil maintient l'homéostasie synaptique et contribue à ne renforcer que les réseaux synaptiques importants dans les processus de mémorisation à long terme. Le fait marquant de cette potentialisation synaptique à long terme (LTP) est que la neurotransmission de certains neurones s'avère être aussi importante en éveil qu'en sommeil lent ou paradoxal ([Madsen et al., 1991a](#), [Madsen et al., 1991b](#), [Maquet, 1995](#)). Ceci a été observé aussi bien chez l'Homme que chez l'animal puisque des activations corticales locales lors de l'éveil induisent un accroissement d'ondes lentes (delta) dans ces mêmes zones corticales lors du sommeil ([Vyazovskiy et al., 2000](#), [Huber et al., 2006](#), [Vyazovskiy and Tobler, 2008](#), [Hanlon et al., 2009](#), [Landsness et al., 2009](#), [Nir et al., 2011](#)). Conjointement à la théorie de la plasticité synaptique nécessaire à la mémorisation à long terme, certaines oscillations électriques cérébrales s'avèrent être également essentielles dans le renforcement des réseaux neuronaux établis.

A l'éveil, une quantité considérable d'informations est encodée et stockée de manière labile au niveau de l'hippocampe. C'est au cours du sommeil qu'a lieu la consolidation de la mémoire et son transfert en mémoire à long terme vers les zones corticales (transfert hippocampo-cortical) par le biais d'oscillations électriques cérébrales spécifiques ([Sadowski et al., 2011](#)). Ce transfert hippocampo-cortical nécessite certaines structures cérébrales gouvernées par certains rythmes, notamment lors du sommeil. En effet, les phases de dépolarisations/hyperpolarisations de l'électroencéphalogramme (EEG) synchronisé, observées lors du sommeil à ondes lentes (0,1-4 Hz) ainsi que des oscillations transitoires plus rapides (7-15 Hz) dénommées « spindles » thalamo-corticales ([Steriade, 2003](#)), s'avèrent être impliquées dans l'apprentissage et la consolidation de la mémoire tant chez l'Homme que chez l'animal ([Eschenko et al., 2006](#), [Marshall et al., 2006](#)). Contribuant également à la potentialisation synaptique ([Stickgold, 2005](#), [Marshall et al., 2006](#)), l'hippocampe génère durant le sommeil à ondes lentes et l'éveil calme, des oscillations de haute fréquence (150-250 Hz) dénommées « ripples ». Ces ripples sont augmentées lors d'une épreuve d'apprentissage et sont corrélées avec l'accroissement des performances ([Eschenko et al., 2008](#), [Ramadan et al., 2009](#)). A l'inverse, l'inactivation inductible de la voie CA3-CA1 de l'hippocampe (collatérale de Schaffer) décroît ces ripples, affecte la consolidation de la mémoire dans un contexte de peur conditionnée ([Nakashiba et al., 2009](#)) et diminue les performances de manière similaire de celles

observées chez des animaux sujets à une lésion hippocampique. Grâce à ces oscillations, les neurones pyramidaux de la sous-région CA1 de l'hippocampe « rejouent » au cours du sommeil lent (Pavlides and Winson, 1989) et paradoxal (Louie and Wilson, 2001) l'activité d'éveil. De manière intéressante, il existe plusieurs façons de rejouer un apprentissage : le « reverse replay », réalisé lors de l'éveil, consiste en la réactivation d'une séquence de neurones dans le sens inverse de la séquence de neurones activée en éveil et le « forward replay », réalisé lors du sommeil, qui consiste en la réactivation d'une séquence de neurones dans le même sens que la séquence activée en éveil. Egalement, les neurones des couches superficielles du cortex rétrohippocampique qui se projettent sur l'hippocampe sont modulés par le rythme theta tandis que les neurones des couches profondes qui relaient les informations de l'hippocampe au cortex sont modulés par les ripples (Chrobak and Buzsaki, 1994). En accord avec la théorie SHY de l'homéostasie synaptique, les ripples participent à la stringence et à la réorganisation synaptique ainsi qu'au transfert de l'information au niveau cortical pour la désaturation de l'hippocampe et l'établissement de la mémoire à long terme.

Enfin, même si au cours du sommeil paradoxal, l'activité cérébrale dans certaines régions corticales est le reflet de l'activité cérébrale réalisée lors d'un apprentissage (Maquet et al., 2000, Euston et al., 2007), il n'existe aucune corrélation entre la durée de sommeil paradoxal et la capacité d'apprentissage, le quotient intellectuel ou les résultats scolaires (Borrows et al., 1980, Lavie, 1996), démontrant l'utilité mais néanmoins la non-nécessité du SP. Le SP participerait plus comme un « filtre » pour sélectionner ce qui doit être archivé au long terme et écarter les informations « parasites ».

D. Le sommeil normal

Il existe parmi les espèces vertébrées différentes architectures de sommeil qui diffèrent notamment par leur caractère mono ou polyphasique ainsi que par la durée de leur cycle de sommeil. Les stades du sommeil ayant été bien caractérisés dans différentes espèces animales (Cirelli and Tononi, 2008), nous nous focaliserons sur l'architecture du sommeil chez l'Homme puis chez la souris, notre modèle d'étude.

1. Chez l'Homme

Tout animal présente un cycle d'alternance entre un état d'activité/veille et de repos/sommeil. Chez les mammifères, ce cycle est bien déterminé tant au niveau comportemental que physiologique. L'Homme adulte présente la caractéristique d'effectuer un sommeil monophasique. En ce sens, il effectue plusieurs cycles de sommeil sans interruption. Cet état représente environ un tiers de son temps. Selon les variations de l'activité cérébrale corticale (électroencéphalogramme, EEG), de l'activité oculaire (électrooculogramme, EOG), de l'activité musculaire (électromyogramme, EMG), du rythme cardiaque et de la fréquence respiratoire, on distingue chez l'Homme trois principaux états de vigilance : l'éveil, le sommeil

lent (3 stades : 2 stades légers N1 et N2 et 1 stade profond N3) et le sommeil paradoxal (American Association of Sleep Medicine, 2008).

L'éveil est un état complexe permettant des activités cognitives et comportementales nécessaires à la survie de l'individu (attention, prise alimentaire, reproduction). Ainsi, selon des critères comportementaux, il est possible de distinguer trois types d'éveil : actif *via* l'activité locomotrice, cognitif *via* l'activité cérébrale et calme. La phase d'éveil est caractérisée par une activité cérébrale intense et désynchronisée (faible amplitude et forte fréquence), des mouvements oculaires et musculaires (tonicité). En accord avec le profil électroencéphalographique et en accord avec les critères décrits par Rechtschaffen et Kales, le sommeil lent se décompose en 3 stades qui reflètent la profondeur du sommeil. L'entrée en sommeil ou endormissement, se fait par du sommeil lent léger (stades 1 et 2) et sa progression par du sommeil lent profond (stade 3). Le sommeil lent léger de stade 1 ne persiste que quelques minutes. Il est nécessaire au ralentissement de l'EEG, des fréquences respiratoires et cardiaques et à la diminution du tonus musculaire et de la température corporelle. Ce stade peut réapparaître au cours de la nuit en tant que stade de transition. Une plus forte apparition de ce stade au cours d'une nuit est le signe d'un sommeil fragmenté. Puis apparaît le sommeil lent léger de stade 2 caractérisé par une activité cérébrale plus lente qu'à l'état d'éveil. Le stade 1 d'endormissement et le stade 2 de sommeil lent sont communément regroupés sous le terme de sommeil lent léger. Puis survient le sommeil lent profond de stade 3 où l'activité cérébrale ralentit progressivement et laisse apparaître une activité électrique corticale à ondes lentes (forte amplitude et faible fréquence), signe d'une synchronisation (Esser et al., 2007) et une quasi-absence de mouvements oculaires et musculaires. Un réveil au cours de ce stade sera associé très généralement à un état de confusion. Enfin, le sommeil paradoxal est défini par une activité cérébrale intense ou désynchronisation corticale, proche de celle de l'état d'éveil, associée à une atonie musculaire et la présence de mouvements oculaires rapides périodiques. Un réveil effectué au cours de ce stade procurera des souvenirs plus imagés et plus scénarisés qu'au cours du sommeil lent, d'où son association à l'activité onirique.

En accord avec la classification des stades de sommeil établie par Rechtschaffen & Kales en 1968, chacun des stades de veille/sommeil est défini selon des ondes cérébrales spécifiques caractérisées par leur amplitude et leur fréquence (figure 2) : éveil actif (ondes β , 15-20 Hz et ondes γ >20 Hz), éveil calme (ondes α 8-12 Hz), sommeil lent de stade 1 (ondes θ , 4-8 Hz), de stade 2 (complexes K et spindles, 11-15 Hz), de stade 3 (ondes δ , 1-4 Hz), sommeil paradoxal (ondes θ , 4-8 Hz et ondes ponto-géniculo-occipitales). Il est à noter que le sommeil paradoxal n'est pas divisé en plusieurs stades, bien que certaines études distinguent un sommeil paradoxal tonique, caractérisé par une désynchronisation corticale, une atonie musculaire, une érection pénienne, d'un sommeil paradoxal phasique, caractérisé par des mouvements oculaires rapides, des secousses musculaires des extrémités et de la face, des variations de fréquence et d'amplitude respiratoire et cardiaque et des ondes ponto-géniculo-occipitales (PGO) (Roffwarg et al., 1966).

Un cycle de sommeil comprend une phase de sommeil lent (léger et profond) et une phase de sommeil paradoxal. Un cycle dure entre 90 et 120 minutes. Le sommeil est toujours initié par du sommeil lent de stade 1 (durée entre 1 et 7 minutes) puis par du sommeil lent de stade 2 (10 à 25 minutes). En ce sens et en conditions non pathologiques, le sommeil paradoxal n'apparaît jamais directement après une phase d'éveil. Les stades 1 et 2 peuvent être interrompus très facilement car à ce moment l'être humain entend, comprend mais ne peut agir. Puis survient le stade 3, d'une durée de quelques minutes (20 à 40 minutes) au cours duquel l'Homme se coupe de son environnement et ne perçoit plus les sons. Ce stade est plus difficile à interrompre. Le sommeil paradoxal peut être annoncé par une série de mouvements du corps et la survenue de quelques minutes de sommeil lent de stades 2 et 3. La phase de sommeil paradoxal dure en moyenne 1 à 5 minutes lors du premier cycle de sommeil.

Au cours d'une nuit, l'Homme réalise entre 4 et 6 cycles de sommeil. Il est à noter que le début de nuit est majoritairement marqué de sommeil lent léger et profond et de brefs épisodes de sommeil paradoxal clôturant chaque cycle. Ces épisodes de sommeil paradoxal tendent à augmenter en durée au cours de la progression dans la nuit jusqu'à totaliser environ 1h30 minutes par nuit. En conséquence, les phases de sommeil lent de stade 3 deviennent plus courtes au profit du sommeil lent de stade 2. Une nuit de sommeil se répartit en $\frac{3}{4}$ de sommeil lent pour $\frac{1}{4}$ de sommeil paradoxal (figure 3).

2. Chez l'animal

A l'inverse de l'Homme adulte qui réalise un sommeil nocturne monophasique, la souris est sujette à un sommeil polyphasique. En ce sens, elle effectue plusieurs phases de sommeil par période de 24h. Ainsi, bien qu'exprimant un sommeil en période lumineuse et d'obscurité, elle est majoritairement active en période d'obscurité et majoritairement inactive en période lumineuse. Cette différence de période de sommeil entre l'Homme et la souris se retrouve dans la particularité que pour tous deux, le pic de sécrétion de mélatonine, hormone du sommeil, survient peu avant la période d'obscurité mais prodigue un effet hypnotique chez l'Homme et un effet éveillant chez la souris. Moins complexe que chez l'Homme, la souris expérimente des phases d'éveil, de sommeil lent et de sommeil paradoxal (Tobler et al., 1997). De manière identique à l'Homme, au cours de l'éveil, l'EEG présente une faible amplitude associée à une forte fréquence (8-30 Hz) et une importante activité musculaire et oculaire. En sommeil lent, l'activité cérébrale ralentit révélant une faible fréquence (0,25-4 Hz) associée à une quasi-absence de mouvements musculaires et oculaires. Enfin, le sommeil paradoxal est marqué d'une activité cérébrale intense *via* un EEG de fréquences mixtes (4-30 Hz), une atonie musculaire et des mouvements oculaires rapides. Typiquement, le sommeil chez le rongeur s'acquiert sur un temps d'enregistrement de 24h afin d'apprécier le caractère polyphasique du sommeil et se score par périodes de 5 à 10 secondes : éveil (wake), sommeil lent (NREM sleep) et sommeil paradoxal (REM sleep). Il arrive que l'animal manifeste de brefs épisodes marqués d'une désynchronisation corticale au cours du sommeil lent (EEG typique de l'éveil adjoint d'une

brève activité musculaire et oculaire). Ainsi, il est communément admis par la communauté scientifique de distinguer un sommeil lent de type 1 ou slow wave sleep 1 (SWS1) et un sommeil lent de type 2 ou slow wave sleep 2 (SWS2) et un sommeil paradoxal (SP).

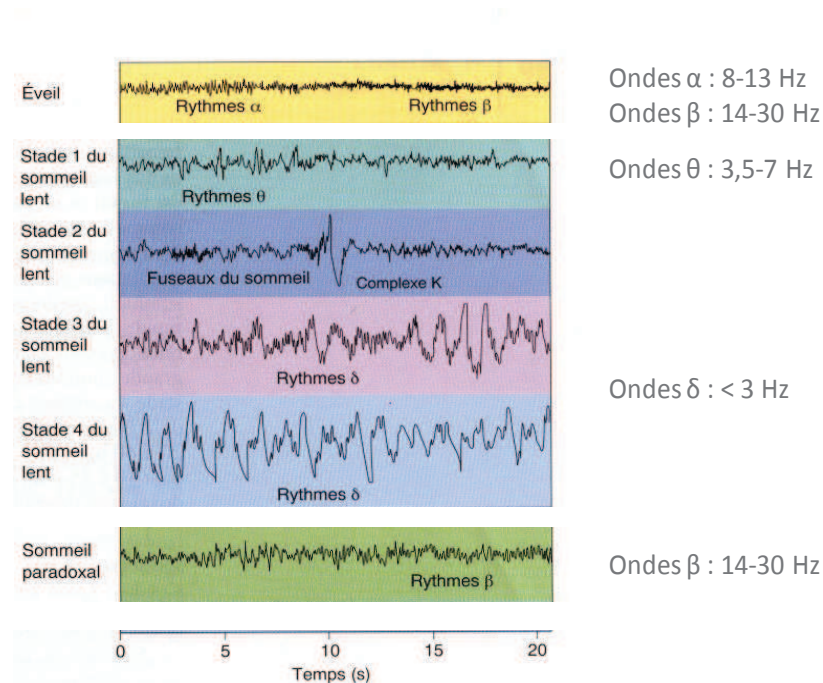


Figure 2 : Profil électroencéphalographique selon les stades d'éveil et de sommeil chez l'Homme

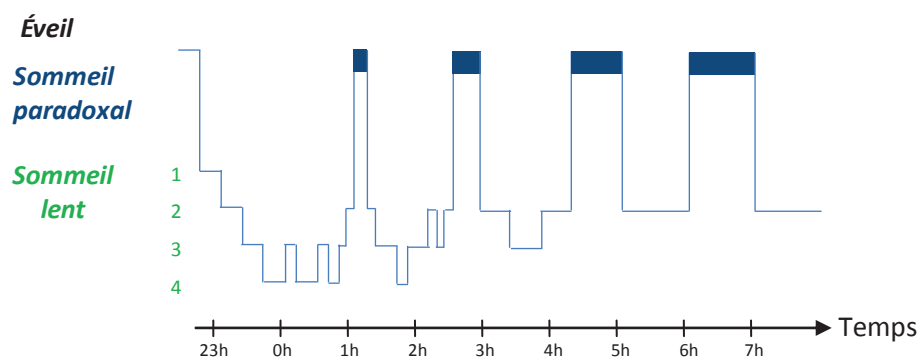


Figure 3 : Hypnogramme représentatif d'une nuit de sommeil chez un sujet sain

E. Processus régulateurs du sommeil

Tout comme de nombreux processus comportementaux et physiologiques variant de manière circadienne, le cycle veille/sommeil n'échappe pas à la règle. Le sommeil est régi par trois processus (figure 4) :

- Circadien (*circa*, environ ; *dies*, jour) ou processus C :

Ce processus est directement dépendant des oscillations de l'horloge interne représentée par les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus, eux-mêmes dépendants des synchroniseurs externes : alternance du jour et de la nuit, température, prise alimentaire et exercice physique. Le processus circadien régule de nombreux systèmes physiologiques tels que l'activité locomotrice, la température interne, les sécrétions hormonales, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (corticotérostéone) et le rythme veille/sommeil *via* la sécrétion de mélatonine par la glande pinéale. Chez l'Homme et l'animal, la mesure du processus circadien s'effectue en évaluant les oscillations de la température corporelle et les sécrétions de mélatonine et cortisol salivaire ou urinaire (Klerman et al., 2002).

- Homéostasique ou processus S :

Ce processus se réfère au besoin quantitatif de sommeil qui s'accumule quand une personne est maintenue éveillée ou privée de sommeil. Il est dépendant de la durée et de l'activité fournie en éveil. Ce processus homéostasique est représenté par le sommeil lent profond et par l'intensité des ondes lentes delta (δ). Ainsi, plus un sujet restera éveillé, plus il accumulera une pression de sommeil, qui se traduira par une augmentation du temps passé en sommeil lent et une augmentation de l'intensité des ondes delta. L'amplitude des ondes delta augmente proportionnellement à la durée de privation, traduisant un phénomène de rebond (Huber et al., 2000). Lors de la première nuit récupératrice, l'intensité des ondes lentes augmente puis décroît à chaque cycle (Dijk and Daan, 1989), témoignant de l'homéostasie veille/sommeil. Ce processus fut initialement mis en évidence par Legendre-Pieron en 1907 par l'induction de sommeil chez le chien après injection de liquide céphalo rachidien (LCR) d'un autre chien privé de sommeil. Cette expérience suggéra l'existence et l'accumulation de substances hypnogènes au cours de l'éveil qui décroissent pendant le sommeil (Chastrette and Cespuglio, 1985, Borbely and Tobler, 1989). Si plusieurs molécules se sont révélées des candidates potentielles, c'est récemment que l'adénosine, produit de dégradation de l'ATP, a pris une place de choix dans ce processus. L'adénosine s'accumule suite à une activité neuronale soutenue lors de l'éveil, notamment dans le télencéphale basal puis diminue, comme les ondes delta, lors du sommeil (Porkka-Heiskanen et al., 1997, Strecker et al., 2000, Murillo-Rodriguez et al., 2004). Produite en grande quantité, elle jouerait un rôle accumulateur de pression homéostasique et favoriserait l'endormissement *via* l'activation des neurones GABAergiques de l'aire préoptique ventrolatérale (Gallopín et al., 2005). Confortant son rôle dans le processus homéostasique, l'injection

d'adénosine induit le sommeil (Strecker et al., 2000, Scammell et al., 2001) tandis que le blocage de ses récepteurs par la caféine notamment, l'inhibe.

- Ultradien :

Il s'agit d'un processus variant sur une période inférieure à 20h. Ce processus organise les cycles de sommeil en contrôlant l'alternance entre sommeil lent et sommeil paradoxal au cours d'une nuit. Cette régulation ultradienne est dépendante d'une inhibition réciproque entre des neurones cérébraux facilitateurs de l'éveil principalement monoaminergiques, le système sérotoninergique (noyaux du raphé dorsal), noradrénergique (locus coeruleus), dopaminergique (substance noire), histaminergique (noyau tubéro-mamillaire), orexinergique (hypothalamus latéral) et des neurones facilitateurs du sommeil lent, actifs en éveil et en sommeil lent, inactifs en SP, dits « SP-off » et des neurones facilitateurs du SP, dits « SP-on », principalement cholinergiques et retrouvés au sein des noyaux tegmentaux latérodorsal (LDT) et pédonculopontique (PPT). La caractérisation, la projection et les interactions réciproques de ses différentes populations neuronales responsable du cycle veille/sommeil seront décrites ci-après.

Comme le démontre la figure 4, le système d'activité/éveil *versus* repos/sommeil découle de la somme de ces trois processus. En effet, un individu est sujet à un rythme circadien de périodes d'éveil et de sommeil. Parallèlement, une pression homéostatique s'accumule dès le réveil jusqu'à atteindre une acrophase et faciliter le sommeil lors d'une fenêtre d'endormissement régie par le rythme circadien. Il est à noter que si un individu ne respecte pas cette fenêtre d'endormissement (carré vert figure 4), la pression de sommeil restera élevée, et ne sera plus propice au sommeil car en opposition aux informations imposées par le rythme circadien. Enfin, au cours du sommeil, le troisième processus régit la progression des cycles de sommeil en alternant sommeil lent (NREM) et sommeil paradoxal (REM).

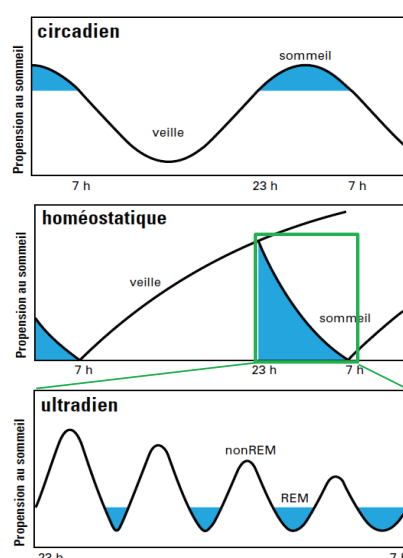


Figure 4 : Processus mis en jeu au cours de l'alternance veille/sommeil
(d'après EuroBrain Vol.3, N°3 – Décembre 2001)

F. Phénoménologie de l'alternance veille/sommeil

C'est au début du vingtième siècle que les centres régulateurs de l'éveil et du sommeil ont été identifiés. En 1918, l'Europe est frappée d'une pandémie d'encéphalite virale léthargique générant soit un état de quasi-somnolence soit d'insomnie. Le neurologue Constantin Von Economo attribua la cause de somnolence à une lésion de l'hypothalamus postérieur et du mésencéphale rostral et la cause d'insomnie à une lésion de l'aire préoptique et du télencéphale basal, identifiant ainsi, respectivement, des régions promotrices de l'éveil et du sommeil. Ces observations furent confirmées par des lésions réalisées chez le rat ([Nauta, 1946](#)) et le chat ([McGinty and Serman, 1968](#)). Puis, Frédéric Bremer, par ses expériences d'enregistrement de l'activité électrophysiologique du cortex cérébral sur encéphale et cerveau isolé (transsection) de chat, apporta la preuve d'une activation corticale dépendante du tronc cérébral et l'existence d'un centre générateur de sommeil à ondes lentes dans le cerveau antérieur. Ainsi, une transsection du tronc cérébral (ou « cerveau isolé ») induisit un sommeil lent permanent tandis qu'une section postérieure au tronc cérébral (ou « encéphale isolé ») maintint une alternance veille/sommeil. Ces résultats, enrichis des travaux de Moruzzi et Magoun de stimulation électrique de la formation réticulée, révéla l'existence du système réticulaire activateur ascendant responsable de l'activation corticale, rôle majeur dans l'éveil ([Moruzzi and Magoun, 1949](#)).

1. L'éveil, le système activateur ascendant et l'activation corticale

Initialement énoncé par la théorie du « système réticulaire activateur ascendant » ([Moruzzi and Magoun, 1949](#)), l'éveil est régi par plusieurs systèmes neuronaux répartis au sein du tronc cérébral, l'hypothalamus latéral (LH) et le télencéphale basal (BF) qui se projettent sur l'ensemble du cortex cérébral ([Saper et al., 2001](#)). Il existe au sein de ce système deux voies principales, originellement distinctes mais fonctionnellement complémentaires, dont la projection finale s'effectue sur l'ensemble du cortex :

- une voie ascendante issue des noyaux cholinergiques tegmentaux latérodorsaux (LDTg) et pédiculopontins (PPTg). Cette première voie fait étape sur le thalamus avant de se projeter sur l'ensemble du cortex (voie jaune figure 5).
- une voie ascendante qui court-circuite le thalamus pour se projeter sur le cortex. Cette seconde voie comprend les neurones monoaminergiques du tronc cérébral ainsi que des populations de neurones de l'hypothalamus et du télencéphale basal (voie rouge figure 5).

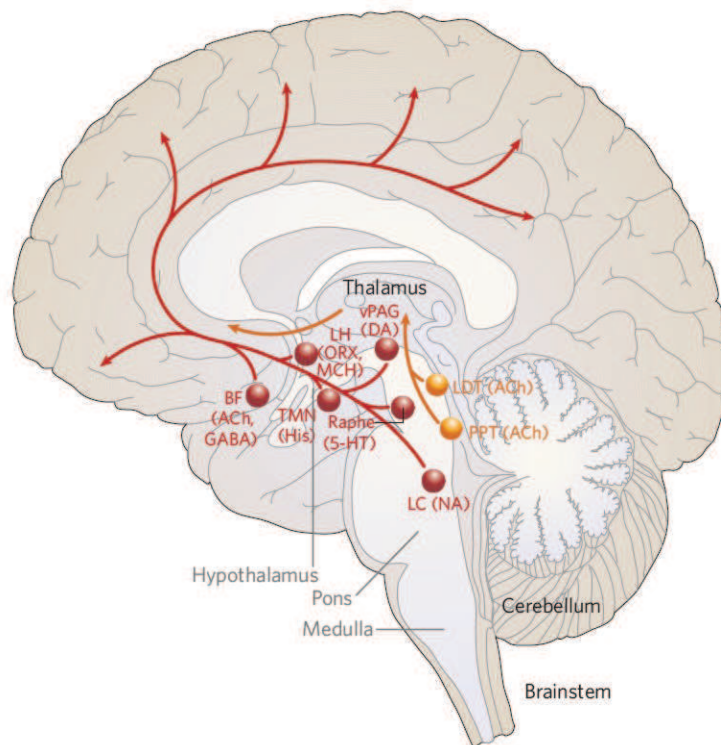


Figure 5 : Dessin représentatif d'une coupe sagittale de cerveau humain et des composants du système activateur ascendant de l'éveil (Saper et al., 2005b). LDT : noyau tegmental latérodorsal, PPT : noyau tegmental pédiculopontin, LC : locus coeruleus, vPAG : substance grise périaqueducule ventrale, TMN : noyau tubéro-mamillaire, LH : hypothalamus latéral, BF : télencéphale basal (ou basal forebrain), Ach : acétylcholine, NA : noradrénaline, 5-HT : sérotonine, DA : dopamine, ORX : orexine, MCH : mélanocortine, His : histamine, GABA : acide γ-aminobutyrique.

a) Le système cholinergique des noyaux tegmentaux pontins :

Cette première voie d'activation de l'éveil prend naissance dans les noyaux tegmentaux latérodorsaux (LDTg) et pédonculopontins (PPTg) au profil cholinergique (Hallanger et al., 1987, Boucetta and Jones, 2009). Ces neurones se projettent sur le thalamus, l'hypothalamus postérieur et le télencéphale basal (Steriade et al., 1988, Losier and Semba, 1993). Impliqués dans l'activation corticale *via* l'excitation directe des neurones thalamo-corticaux, ces neurones sont particulièrement actifs en éveil ainsi qu'en sommeil paradoxal mais inactifs en sommeil lent. Ces neurones semblent être impliqués dans la transition de la synchronisation en sommeil lent vers la désynchronisation cérébrale observée en éveil et en sommeil paradoxal (Pare et al., 1988). De manière intéressante, la perte des neurones cholinergiques est l'une des caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Egalement, des troubles du sommeil peuvent être observés conjointement à la maladie (Vitiello and Borson, 2001) et résultent dans la détérioration de l'alternance veille/sommeil. Ainsi et dans de nombreux cas, le sommeil et la veille se produisent de façon anarchique au cours de la journée et de la nuit.

b) Le système réticulé activateur ascendant :

Cette seconde voie de l'éveil, vient renforcer celle précédemment décrite. Elle prend naissance dans les systèmes monoaminergiques du tronc cérébral supérieur, de l'hypothalamus et du télencéphale basal. Elle inclut les systèmes noradrénergique (NA) du locus coeruleus (LC), sérotoninergique (5-HT) des noyaux du raphé médian (mRN) et dorsal (DRN), dopaminergique (DA) de la substance grise périaqueducule ventrale (vPAG), histaminergique (His) du noyau tubéro-mamillaire (TMN) de l'hypothalamus, peptidergiques des neurones à hypocréatine/orexine (HCRT/ORX) et à mélanocortine (MCH) de l'hypothalamus latéral, cholinergique/GABAergique des neurones du télencéphale basal (BF) et glutamatergique (Glu) de la formation réticulée (FR). Les neurones de ces systèmes ont la particularité d'être actifs en éveil, ralentis en sommeil lent et quasi-inactifs en sommeil paradoxal. Il existe cependant une particularité vis-à-vis des neurones MCH ([Verret et al., 2003](#), [Lee et al., 2005](#)), cholinergiques ([Vazquez and Baghdoyan, 2001](#)) et dopaminergiques ([Leger et al., 2010](#)) qui sont également actifs lors du sommeil paradoxal.

(1) Le système noradrénergique du locus coeruleus

Initialement observé chez le rat ([Dahlstrom and Fuxe, 1964](#)), le locus coeruleus résulte d'un ensemble dense de neurones synthétisant la noradrénaline. La décharge de ces neurones est maximale en éveil actif (clusters), plus faible en éveil calme (single spikes), plus faible encore en sommeil lent et nulle en sommeil paradoxal ([Aston-Jones and Bloom, 1981a](#)). Le système noradrénergique semble être impliqué dans l'éveil notamment lors de situations nécessitant une attention soutenue ([Aston-Jones and Cohen, 2005](#), [Gompf et al., 2010](#)). Toutefois, leur décharge s'avère être diminuée lors de la prise de boisson et lors d'opération de toilettage ([Aston-Jones and Bloom, 1981b](#)). Par ailleurs, la lésion de l'hypothalamus dorsomédian détériore le rythme circadien auquel les neurones noradrénergiques sont soumis ([Aston-Jones et al., 2001](#)). Bien que des études de lésions ([Sastre et al., 1979](#), [Webster and Jones, 1988](#)) et d'inactivations pharmacologiques ([Sakai and Crochet, 2004](#)) du locus coeruleus effectuées chez le rat et le chat n'ont guère démontré son rôle majeur dans l'éveil ou la genèse du sommeil paradoxal, il existe cependant des études démontrant très clairement son implication dans l'architecture veille/sommeil. Ainsi, l'injection de la toxine noradrénergique N-(2-chloroethyl)-N-ethyl-2-bromobenzylamine (DSP-4) induit chez le rat une diminution de l'éveil ([Gonzalez et al., 1998](#), [Gonzalez and Aston-Jones, 2006](#), [Saponjic et al., 2007](#)), une altération du sommeil lent ([Gonzalez et al., 1998](#), [Gonzalez and Aston-Jones, 2006](#), [Saponjic et al., 2007](#)) et une diminution du sommeil paradoxal ([Gonzalez et al., 1998](#), [Gonzalez and Aston-Jones, 2006](#)). D'autre part, la micro-injection de clonidine, un agoniste des récepteurs adrénergiques α_2 , induit une diminution de l'activité noradrénergique, *via* un rétrocontrôle inhibiteur, et conduit à une diminution de l'éveil, une induction de sommeil lent sans modification du sommeil paradoxal ([De Sarro et al., 1987](#), [Berridge et al., 1993](#), [Sakai and Crochet, 2004](#)). A l'inverse, l'administration d'inhibiteur de la recapture de

la noradrénaline tel que la reboxetine (Ferini-Strambi et al., 2004, Hajos et al., 2004), de modafinil, agoniste des récepteurs adrénergiques $\alpha 1$ (Lin et al., 1992, Edgar and Seidel, 1997) ou de dérivés amphétaminiques (Andersen et al., 2009) ont démontré un effet éveillant. Un effet identique a été observé suite à la stimulation sélective des neurones noradrénergiques du locus coeruleus par optogénétique (Carter et al., 2010) Ces études soutiennent donc le rôle du système noradrénergique dans l'initiation et le maintien de l'éveil. De plus, l'arrêt de son activité survient avant l'apparition de la synchronisation corticale propre au sommeil lent. Le phénomène de l'éveil commence donc par l'activation des neurones noradrénergique du locus coeruleus qui activent à leur tour, les structures sous-jacentes également impliquées dans l'éveil et inhibent les structures impliquées dans le sommeil telle l'aire préoptique ventrolatérale (VLPO) *via* une action indirecte inhibitrice des neurones GABAergiques du télencéphale basal (Foote and Morrison, 1987, Manns et al., 2003).

(2) Le système sérotoninergique des noyaux du raphé

Le système sérotoninergique comprend neuf noyaux regroupant les corps cellulaires des neurones sérotoninergique (5-HT), de B1 à B9, ou noyaux du raphé, répartis sur la ligne médiane du tronc cérébral (Takeuchi et al., 1982). Le noyau B7 ou noyau du raphé dorsal (DRN) comprend la plus riche proportion en neurones sérotoninergiques. Ceux-ci se projettent dans de nombreuses structures impliquées dans l'alternance veille/sommeil telles que le locus coeruleus (Bowker and Abbott, 1990), le thalamus (De Lima and Singer, 1987), l'hippocampe (Kohler and Steinbusch, 1982), l'hypothalamus (Sakai et al., 1990) et le cortex (Beaudet and Descarries, 1978). Les neurones sérotoninergiques présentent une décharge lente et régulière en éveil, moindre en sommeil lent et inactive en sommeil paradoxal (McGinty and Harper, 1976, Trulson and Jacobs, 1979). La sérotonine présente un profil complexe par rapport à l'éveil et au sommeil chez les rongeurs qui est lié à ses différents sous-types de récepteurs. L'activité du système sérotoninergique peut être associée à certains comportements tels que l'activité de toilettage (Jacobs and Fornal, 1991) ou le comportement de nage dans le test de la nage forcée de Porsolt et peut moduler les états de vigilance après un stress aigu (Rachalski et al., 2009). Des études pharmacologiques utilisant des agonistes des récepteurs de la sérotonine ont démontré que l'ensemble des récepteurs étudiés à ce jour favorisent l'éveil et suppriment le sommeil lent et paradoxal (Ursin, 2002), lorsque ces agents sont administrés de façon systémique ou par la voie intracérébro-ventriculaire (tableau 1). Un effet similaire vis-à-vis du sommeil paradoxal a été observé lors de l'administration d'agonistes des récepteurs 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃ et 5-HT₇. En revanche, des agonistes 5-HT_{1A} injectés localement dans le DRN accroissent le sommeil paradoxal (Portas et al., 1996, Monti et al., 2002). De plus, l'injection systémique d'antagonistes sélectifs 5-HT_{2A}, non-sélectifs 5-HT_{2A/2C} et agonistes inverses 5-HT_{2A} a révélé une augmentation du sommeil lent.

Récepteur sérotoninergique	Action	Espèce/souche	molécule	injection	Effet sur le sommeil	Auteurs
5-HT _{1A} Couplage G _{i/o}	Agoniste	Chat, Rat ♂ Wistar	8-OH-DPAT, flesinoxan	Somatodendritique (DRN)	↑ REM	(Portas et al., 1996, Monti et al., 2002)
		Rat ♂ Wistar		systémique	↑ éveil, ↓ NREM, ↓ REM	(Monti and Jantos, 2003)
	Antagoniste	Rat ♂ Wistar, Sprague-Dawley	WAY100635, p-MPPI	Somatodendritique (DRN)	↓ REM	(Monti et al., 2002) (Sorensen et al., 2001)
	Knock-out	Souris ♂ 129/Sv			↑ REM	(Boutrel et al., 2002)
5-HT _{1B} Couplage G _{i/o}	Agoniste	Rat ♂ Wistar	CP-94253	Somatodendritique (DRN)	↓ REM	(Monti et al., 2010)
		Rat ♂ Wistar	CP-94235 CGS 12066B	systémique	↑ éveil, ↓ NREM, ↓ REM	(Bjorvatn and Ursin, 1994, Monti et al., 1995)
	Antagoniste	Souris 129/Sv, Rat ♂ Wistar	GR 55562, GR 125939, SB-224289		↑ REM	(Boutrel et al., 1999, Monti et al., 2010)
	Knock-out	Souris 129/Sv			↑ REM, ↓ NREM	(Boutrel et al., 1999)
5-HT _{2A} Couplage G _q	Agoniste					
	Antagoniste	Rat ♂ Wistar	EMD 281014 (pruvanserin)		↑ REM	(Monti and Jantos, 2006b)
	Knock-out	Souris ♂ 129/Sv			↑ éveil, ↓ NREM	(Popa et al., 2005)
5-HT _{2B} Couplage G _q	Agoniste					
	Antagoniste	Rat ♂ Sprague-Dawley	SB-242084 SB-215505	i.p. syst.	↑ éveil, ↓ NREM	(Kantor et al., 2004, Kantor et al., 2005)
	Knock-out					
5-HT _{2C} Couplage G _q	Agoniste	/	RO 60-0175	postsynaptique	↑ éveil, ↓ NREM, ↓ REM	(Monti, 2011)
	Antagoniste		RS 102221		↓ éveil, ↑ NREM	(Sharpley et al., 1994)
		Rats ♂ Hooded Lister, Rat ♂ Wistar	SB-243213		↑ REM (sc.) ↑ NREM, ↓ REM (per os)	(Smith et al., 2002, Monti and Jantos, 2006b, a)
		Souris ♂ 129/Sv x C57BL/6			↑ éveil, ↓ NREM	(Frank et al., 2002)
5-HT ₃	Agoniste	Rat ♂ Wistar	m-CPBG	Somatodendritique (DRN)	↓ REM	(Ponzoni et al., 1995)
		Rat ♂ Wistar		postsynaptique	↑ éveil, ↓ NREM, ↓ REM	
	Antagoniste	Rat ♂ Sprague-Dawley, Rat ♂ Wistar	MDL-72222,	Syst.	↑ NREM ↑ éveil, ↓ NREM, ↓ REM	(Adrien et al., 1992, Ponzoni et al., 1993)
		Rat ♂ Sprague-Dawley	odansetron		↑ REM	(Adrien et al., 1992)
	Knock-out					
5-HT ₆ Couplage G _s	Agoniste					
	Antagoniste	Rat ♂ Wistar	SB-399885 RO-4368554		↑ éveil, ↓ NREM, ↓ REM	(Monti and Jantos, 2011)
	Knock-out					
5-HT ₇ Couplage G _s	Agoniste	Rat ♂ Wistar	LP-44	Somatodendritique (DRN)	↓ REM	(Monti et al., 2008)
			LP-211	postsynaptique	↑ éveil, ↓ NREM, ↓ REM	(Monti, 2011)
	Antagoniste	Rat ♂ Wistar	SB-269970		↑ REM	(Monti et al., 2008)
	Knock-out	Souris ♂ 129/Sv x C57BL/6			↓ REM	(Hedlund et al., 2005)

Tableau 1 : Effets sur le sommeil d'agonistes/antagonistes des récepteurs de la sérotonine. D'après (Monti, 2011).
Cases grisées : absence de données.

- (3) Le système dopaminergique de la substance grise périaqueducale ventrale (vPAG) et de l'aire tegmentale ventrale (VTA)

Longtemps considérée comme modulatrice des fonctions motrices, la dopamine est également impliquée dans diverses fonctions comme l'acquisition de la mémoire (Fried et al., 2001) et la régulation de l'éveil (Rye and Jankovic, 2002). L'activité des neurones dopaminergiques selon l'état de veille et de sommeil fut initialement considérée comme invariante (Trulson et al., 1981). Certains neurones dopaminergiques sont spécifiquement actifs en éveil, notamment dans la substance grise périaqueducale ventrale (Lu et al., 2006) à proximité des neurones 5-HT du DRN. Les neurones dopaminergiques projettent sur les neurones noradrénergiques du locus coeruleus, sur les neurones cholinergiques du télencéphale basal et sur le cortex préfrontal. Chez le rat il a été montré le rôle éveillant du système dopaminergique puisque l'injection de neurotoxine 6-hydroxydopamine (6-OH-DA) augmente la quantité de sommeil (Cerbone and Sadile, 1994). De plus, l'administration de cocaïne et de dérivés amphétaminiques bloquent respectivement la recapture et stimulent la libération de dopamine et induit un effet éveillant. De plus, des souris invalidées pour le gène codant le transporteur de la dopamine présentent une augmentation des concentrations extracellulaires (ou synaptiques) de dopamine associée à une hypervigilance/hyperactivité (Wisor et al., 2001). Chez l'Homme, la maladie de Parkinson est associée à la perte des neurones dopaminergiques et ses symptômes sont une incapacité à réaliser des mouvements volontaires et des tremblements. Certains patients Parkinsoniens présentent une altération de l'éveil (somnolence) au cours de la journée. Egalement, la dopamine a été impliquée dans les mouvements au cours du sommeil. En effet, des dysfonctions dopaminergiques représentées par l'accroissement de l'activité motrice, ont été reliées aux troubles comportementaux observés lors du sommeil paradoxal (i.e. la perte de l'atonie musculaire et l'impression que le sujet « vit ses rêves »). De manière intéressante, près d'un tiers des individus diagnostiqués pour des troubles comportementaux en sommeil paradoxal (ou REM Behavior Disorder ou RBD) sont plus susceptibles de développer une maladie de Parkinson dans les cinq ans post-diagnostiques (Schenck et al., 1996). Ainsi, il a été proposé que la somnolence diurne excessive et les troubles comportementaux observés en sommeil paradoxal puissent être des biomarqueurs de la maladie de Parkinson.

- (4) Le système histaminergique tubéro-mamillaire de l'hypothalamus postérieur

Les corps cellulaires des neurones histaminergiques sont exclusivement localisés dans le noyau tubéro-mamillaire de l'hypothalamus postérieur. Cependant, ils possèdent une projection diffuse vers le tronc cérébral, le thalamus, l'hippocampe, l'amygdale, le striatum, l'aire préoptique ventro-latérale, l'hypothalamus antérieur, les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus et l'ensemble du cortex, (Watanabe et al., 1984, Panula et al., 1990, Haas et al., 2008). Le système histaminergique est impliqué

dans la prise alimentaire, l'anxiété et la récompense. En effet, l'administration d'antagonistes des récepteurs H3 diminue la prise alimentaire et procure des effets antipsychotiques et anxiolytiques (Haas et al., 2008). Ces neurones présentent une décharge neuronale tonique spécifiquement en éveil (Takahashi et al., 2006) et de ce fait, la concentration histaminergique dans le liquide céphalo-rachidien est maximale en éveil et faible en sommeil (Mochizuki et al., 1991). L'activation spécifique par optogénétique des neurones histaminergiques du TMN a pour conséquence le relargage d'histamine qui désinhibe le TMN lui-même et inhibe l'activité des neurones facilitateurs du sommeil de l'aire préoptique ventrolatérale (VLPO) (Williams et al., 2014). Le TMN et la VLPO échangent des projections inhibitrices réciproques (Sherin et al., 1998, Steininger et al., 2001, Chou et al., 2002). L'histamine possède deux récepteurs post-synaptiques excitateurs, H1 et H2, et un autorécepteur inhibiteur, H3, qui véhiculent les effets de l'histamine dans le cerveau (Lin et al., 2011). Non seulement présents au niveau périphérique (Arrang et al., 1983), les récepteurs H1 à l'histamine sont également localisés sur les neurones cholinergiques du télencéphale basal et sur les neurones sérotoninergiques du raphé (Panula and Nuutinen, 2013), potentialisant ainsi l'effet éveillant. Les autorécepteurs H3 sont uniquement présents dans le TMN. Il existe cependant des hétérorécepteurs présynaptiques de type H3 (Schlicker et al., 1999, Doreulee et al., 2001) ainsi que des H3 postsynaptiques (Zhou et al., 2006, Lundius et al., 2010). L'administration de substances pharmacologiques augmentant la neurotransmission histaminergique tels que les agonistes des récepteurs H1 ou les antagonistes des autorécepteurs inhibiteurs de l'histamine H3, favorisent l'éveil et contre la somnolence observée lors d'hypersomnies (Schwartz, 2011). A l'inverse, les anti-histaminiques (antagonistes des récepteurs H1) ainsi que des agonistes des récepteurs H3, induisent le sommeil (Lin, 2000). L'invalidation de certains gènes codant pour les récepteurs de l'histamine a été réalisée chez l'animal et a démontré leur implication dans l'éveil. En effet, les souris *Hrh1*^{-/-} présentent une diminution du nombre d'épisodes d'éveils, une augmentation de la durée de sommeil lent en période lumineuse et un plus faible nombre de transitions entre le sommeil lent et l'éveil (Huang et al., 2006). Par ailleurs, une perturbation de l'activité locomotrice en environnement familier au cours de la période d'obscurité a été observée chez des souris délétées des récepteurs H1 (souris *Hrh1*^{-/-}), H2 (souris *Hrh2*^{-/-}) et H3 (souris *Hrh3*^{-/-}) (Inoue et al., 1996, Yanai et al., 1998, Gondard et al., 2013) suggérant le rôle de ces récepteurs dans le contrôle de la locomotion (Dai et al., 2005). De plus, des souris invalidées pour le gène codant la L-histidine décarboxylase (HDC) (souris knockout HDC) sont sujettes à une fragmentation du sommeil, une augmentation du sommeil paradoxal en période lumineuse et un profond déficit d'éveil en période d'obscurité accompagné d'une incapacité à rester éveillées lors d'un changement d'environnement (Anaclet et al., 2009). Puisque l'action d'agents pharmacologiques ainsi que la délétion des récepteurs de l'histamine affectent l'état d'éveil, certaines études ont tenté d'établir un lien entre l'histamine et la narcolepsie ainsi qu'entre l'histamine et la maladie de Parkinson. Dans le premier cas, les résultats de variations des concentrations d'histamine dans le liquide céphalo-rachidien de patients souffrant de narcolepsie, comparé aux contrôles, semblent discordants puisque les concentrations sont augmentées (Kanbayashi et al., 2009, Nishino et al., 2009,

Bassetti et al., 2010) ou inchangées (Croyal et al., 2011, Dauvilliers et al., 2012, Rye, 2012) en conditions pathologiques. En revanche, une augmentation du nombre de neurones histaminergiques a été rapportée chez des patients narcoleptiques comparé à des sujets non-narcoleptiques (John et al., 2013, Valko et al., 2013). Dans le second cas, des patients Parkinsoniens souffrant d'insomnie et de fragmentation du sommeil (Panula and Nuutinen, 2013) présentent une augmentation de la concentration en histamine dans la substance noire, le putamen et le globus pallidus (Rinne et al., 2002) ainsi qu'une augmentation des neurones histaminergiques dans la substance noire (Anichtchik et al., 2000). L'ensemble de ces observations, notamment lors d'un changement d'environnement chez l'animal, confirme le rôle de l'histamine dans le maintien d'un niveau élevé de vigilance au cours de l'éveil. Enfin, l'histamine, par le biais de ses récepteurs H3 post-synaptiques exprimés dans l'hypothalamus latéral et la *zona incerta* (Lintunen et al., 1998), inhibe lors de l'éveil le système à mélanocortine (Parks et al., 2014).

(5) Le système hypocrétinergique/orexinergique de l'hypothalamus latéral

Les neurones hypocrétinergiques/orexinergiques sont localisés au sein de l'aire périfornicale de l'hypothalamus, l'hypothalamus dorsomédian et l'hypothalamus latéral (de Lecea et al., 1998, Sakurai et al., 1998). Ils se projettent sur le locus coeruleus, le noyau tubéro-mamillaire, le raphé dorsal, l'aire tegmentale ventrale et le nucleus accumbens (Peyron et al., 1998, Scammell and Winrow, 2011) (figure 6) et reçoivent des projections réciproques de ces structures. Le système hypocrétinergique est impliqué dans le métabolisme énergétique (Burdakov and Alexopoulos, 2005), le système de récompense (Boutrel et al., 2005, Harris et al., 2005, Lawrence et al., 2006, Marchant et al., 2012), l'appétit, la locomotion, la réponse au stress (Ida et al., 2000, Furlong et al., 2009) et la régulation du sommeil (Chemelli et al., 1999). Des études réalisées chez l'animal suggèrent que la dérégulation du système hypocrétinergique peut être associée à des maladies neuropsychiatriques telles que l'addiction ou l'anxiété/dépression (Yeoh et al., 2014). Une altération du système hypocrétinergique est impliquée dans la narcolepsie, maladie neurogénérative auto-immune qui détruit les neurones exprimant l'hypocrétine (Kornum et al., 2011). La survenue de cette maladie peut être l'association d'une prédisposition génétique, de l'âge et d'infections puisqu'il a été retrouvé dans le sérum de patients narcoleptiques une infection par la bactérie streptococcus (Aran et al., 2009) et des cas cliniques ont été rapportés suite à une infection au virus H1N1 (Dauvilliers et al., 2010). Il en résulte une somnolence diurne excessive, une dérégulation du sommeil paradoxal qui n'est plus contenu uniquement lors de la nuit puisque pouvant survenir lors de la journée. La moitié des individus sujets à la narcolepsie réalisent de brefs épisodes de cataplexie suite à une intense émotion (rire, peur) qui consistent en la perte brusque du tonus musculaire sans perte de conscience. A l'image des patients narcoleptiques dont les neurones hypocrétinergiques font défaut, les souris déficientes en neurones hypocrétinergiques ont une plus forte tendance à la dérégulation du sommeil paradoxal (Hara et al., 2005, Kantor et al., 2009). De plus, l'injection de la neurotoxine hypocrétine-2-saporine (HCRT2/SAP)

au sein de l'hypothalamus latéral détruit les neurones à hypocretine, diminue les taux d'hypocretine dans le liquide céphalo-rachidien et induit un état narcoleptique chez le rat. En condition normale, l'activité neuronale du système hypocretinergique est spécifique de l'état d'éveil, notamment actif (Kilduff and Peyron, 2000, Lee et al., 2005, Mileykovskiy et al., 2005). L'hypocretine intervient non seulement dans la régulation de l'éveil mais aussi dans la suppression de l'activité motrice lors du sommeil paradoxal (Yamuy et al., 2004). En effet, il a été démontré l'activité à faible fréquence de ce système durant le sommeil (Lee et al., 2005). Les hypocretines/orexines, hcrt1/orexine-A et hcrt2/orexine-B, sont deux neuropeptides issus du clivage d'un précurseur unique, la préprohypocretine, qui se fixent à deux récepteurs, hcrt1 et hcrt2, couplés aux protéines Gq et Gq ou Gi/o respectivement. L'administration d'orexine ou d'agents pharmacologiques sélectifs de ces récepteurs ont confirmé le rôle de l'hypocretine dans le maintien de l'éveil.

Tout d'abord, l'administration d'orexine-A ou d'orexine-B accroît l'éveil durant plusieurs heures et réduit le sommeil lent et paradoxal vraisemblablement *via* les projections réalisées sur le TMN (Eriksson et al., 2001), le LC (Bourgin et al., 2000), le DRN (Kohlmeier et al., 2008), le télencéphale basal (España et al., 2001) et le cortex (Bayer et al., 2004). En effet, l'injection chez le rat d'orexine-A au sein du TMN augmente la libération d'histamine (Huang et al., 2001). De plus, l'activation spécifique par optogénétique des neurones à orexines facilite les transitions du sommeil vers l'éveil (Adamantidis et al., 2007). Si l'invalidation génétique du récepteur de l'orexine de type 1 (souris hcrt1^{-/-}) semble avoir peu d'effet sur l'éveil et le sommeil, l'invalidation génétique du récepteur de l'orexine de type 2 (souris hcrt2^{-/-}) induit un sommeil modéré sans attaques de cataplexie (Willie et al., 2003) tandis que la double invalidation génétique (souris hcrt1^{-/-} hcrt2^{-/-}) produit un profond sommeil avec attaques de cataplexie tel que celui observé chez les souris knockout pour l'orexine (Hondo et al., 2010). Ces dernières présentent une hypersomnolence reflétée par une incapacité de maintenir de longs épisodes d'éveils durant leur période active (Chemelli et al., 1999, Mochizuki et al., 2004) avec un accroissement des transitions de l'éveil vers le sommeil (Chemelli et al., 1999, Willie et al., 2003, Diniz Behn et al., 2010). Des résultats similaires ont été observés chez le rat et chez le chien où de brefs épisodes d'éveils sont interrompus par des intrusions d'épisodes de sommeil (Lin et al., 1999, Beuckmann et al., 2004). Ces observations mettent en lumière la nécessité des peptides orexinergiques dans le maintien et la stabilisation de l'éveil mais également l'importance des récepteurs hypocretinergiques, notamment hcrt2, qui présentent un rôle suffisant dans le maintien de l'éveil (Hondo et al., 2010). Le système hypocretinergique présente un intérêt pharmacologique double. En effet, des antagonistes des récepteurs orexinergiques ont été développés pour lutter contre les insomnies tandis que des agonistes des récepteurs orexinergiques suscitent l'intérêt vis-à-vis des hypersomnies. Pour le traitement des insomnies, plusieurs molécules à l'action antagoniste double vis-à-vis des récepteurs de l'orexine OX1R et OX2R telles que le SB-649868 (Di Fabio et al., 2011), l'almorexant (ACT-078573) (Brisbare-Roch et al., 2007), DORA-1 (Winrow et al., 2010), DORA-5 (Whitman et al., 2009) ou le suvorexant (MK-4305) (Hoyer et al., 2013) ont démontré leur efficacité vis-à-vis de la

diminution de l'éveil et l'augmentation du NREM et du REM. En revanche, des antagonistes sélectifs des récepteurs OX1R tel que le SB-408124 ont un effet plus modéré sur le sommeil chez le rat ([Morairty et al., 2012](#)). Ajouté au fait que les antagonistes sélectifs des récepteurs OX2R, tel que le JNJ-10397049, augmentent le NREM et le REM, l'effet éveillant des orexines semble principalement être médié par les récepteurs OX2R ou la combinaison des récepteurs OX1R et OX2R. Certaines molécules sont actuellement en essais cliniques de phase II et III tels que l'almorexant, le suvorexant ou le SB-649868. De manière intéressante, les neurones à orexines semblent contribuer aux comportements liés à un état de stress ([Berridge et al., 2010](#)). En effet, des chocs électriques réalisés chez l'animal activent les neurones à orexines *via* l'activation de l'axe HPA médié par le CRH ([Winsky-Sommerer et al., 2004](#)). Lors de l'intrusion d'un animal étranger dans la cage de souris knockout pour l'orexine, ces dernières présentent une plus faible augmentation de leur pression sanguine et une plus faible locomotion ([Kayaba et al., 2003](#)). De plus, l'administration d'almorexant chez des souris wild-type réduit les réponses autonomes à divers événements stressants notamment ceux nécessitant un haut niveau de vigilance ([Furlong et al., 2009](#)), suggérant un potentiel rôle anxiolytique/antidépresseur des antagonistes des récepteurs de l'orexine. Outre l'intérêt grandissant des antagonistes des récepteurs orexinergiques dans le traitement des insomnies primaires et de l'anxiété/dépression, l'utilisation d'agonistes de ces récepteurs reste encore assez faible pour la prise en charge des hypersomnies et notamment des épisodes de narcolepsie. Enfin, de manière intéressante, le système hypocrétinergique échange activement avec le système glutamatergique de l'hypothalamus latéral d'une part *via* leur proximité géographique et d'autre part parce que le système hypocrétinergique utilise le glutamate en tant que neurotransmetteur.

(6) Le système glutamatergique de la formation réticulée et de l'hypothalamus latéral

Localisé au sein de la formation réticulée, le système glutamatergique envoie des projections vers le thalamus, l'hypothalamus latéral, le télencéphale basal et le cortex ([Saper and Loewy, 1980](#), [Hur and Zaborszky, 2005](#)). Bien que tous les neurotransmetteurs ne semblent pas avoir tous été identifiés au sein des populations neuronales hétérogènes de la formation réticulée, ces neurones sembleraient majoritairement glutamatergiques. Des études immuno-histologiques ont démontré que la plupart de ces neurones sont capables de synthétiser, stocker, libérer et d'utiliser le glutamate ([Kaneko et al., 1989](#)). Des expérimentations réalisées chez le chat et des études de marquage c-fos chez le rat, ont révélé que les neurones glutamatergiques déchargent au cours de l'éveil et lors du sommeil paradoxal ([Chu and Bloom, 1973](#)). Ainsi, de par ses projections et son profil de décharge, le système glutamatergique permet l'activation corticale observée lors de l'éveil et du sommeil paradoxal puisque la stimulation électrique de la formation réticulée induit une excitation des neurones thalamo-corticaux ([McCormick, 1992](#)). Au même titre que l'orexine, le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur au sein de l'hypothalamus latéral ([van den Pol et al., 1990](#)). Les neurones glutamatergiques semblent être étroitement liés aux

neurones orexinergiques (Li et al., 2002) puisque ces derniers utilisent le glutamate comme neurotransmetteur. En effet, il a été observé dans les neurones hypocrétinergiques la présence de glutamate notamment au niveau des corps cellulaires (Abrahamson et al., 2001) et des axones terminaux (Torrealba et al., 2003) ainsi que l'expression de l'ARNm des transporteurs du glutamate VGluT1, VGluT2 et VGluT3 (Rosin et al., 2003, Herzog et al., 2004). Le glutamate agirait en synergie avec l'hypocrétine pour innervier vraisemblablement le TMN et réguler l'activation corticale. Le système glutamatergique envoie également des projections vers l'aire préoptique médiane (MnPO) et ventrolatérale (VLPO) participant ainsi au système d'inhibition réciproque entre les systèmes activateurs de l'éveil et du sommeil.

Deux concepts furent établis pour tenter d'expliquer les mécanismes neurobiologiques de la genèse du sommeil. Le premier définit le sommeil en tant que phénomène passif résultant d'une levée d'inhibition du sommeil par l'inactivation progressive des systèmes de l'éveil décrits ci-dessus. Le second définit le sommeil en tant que phénomène actif dont l'apparition dépend de l'activation de zones cérébrales spécifiques. La genèse du sommeil intègre ces deux concepts puisque les structures régisseuses de l'éveil décrites ci-dessus non seulement impliquées dans l'activation corticale, sont également impliquées dans un système d'inhibition réciproque avec les centres générateurs du sommeil, établissant un nouveau concept : le commutateur « flip-flop » ou « flip-flop switch » ou modèle d'inhibitions réciproques (McGinty and Szymusiak, 2000, Saper et al., 2005a, Saper et al., 2010).

2. Génèse du sommeil et le système GABAergique de l'aire préoptique

L'hypothalamus antérieur et l'aire préoptique tiennent une place prépondérante dans la genèse du sommeil lent. Si l'éveil est principalement régi par les systèmes monoaminergiques du tronc cérébral, le sommeil est quant à lui principalement régi par le système GABAergique inhibiteur. L'aire préoptique est le principal centre inducteur de sommeil (figure 6). L'initiation du sommeil passerait par un groupe de neurones situés dans la MnPO (Sallanon et al., 1989, Gallopin et al., 2000). Ces neurones seraient responsables du processus homéostatique et de l'induction du sommeil. En effet, l'immuno-histochimie du c-fos a révélé que les neurones de la MnPO sont plus fortement activés au cours d'une privation de sommeil que lors d'un sommeil normal ou après récupération (Gvilia et al., 2006). De plus, l'enregistrement électrophysiologique a démontré que ces neurones déchargent peu avant le sommeil et que leur activité augmente progressivement durant un éveil soutenu et diminue lors du sommeil (Suntsova et al., 2002). Ces neurones sont exclusivement de type GABAergiques (Gong et al., 2004) et seraient activés par le glutamate et l'IL-1 β (Baker et al., 2005) mais inhibés par le GABA (Suntsova et al., 2007). Enfin, les neurones de la MnPO envoient des projections efférentes vers la VLPO (Chou et al., 2002), le LH, le DRN, le LC, la vPAG mais pas vers les noyaux cholinergiques LDT/PPT ni vers le TMN (Uschakov et al., 2007). En retour la MnPO reçoit des projections éparses du LC et de la vPAG et de manière infime du DRN et mRN ainsi que du TMN (Saper and Levisohn, 1983). Si la MnPO semble être impliquée dans l'induction du sommeil, la VLPO est

impliquée dans son maintien (Sherin et al., 1996). En effet, sa stimulation électrique établit un sommeil à ondes lentes (Stermann and Clemente, 1962) tandis que la destruction de ces neurones induit une insomnie persistante chez le rat (Lu et al., 2000). Par le biais du marquage c-fos, la VLPO s'avère être spécifiquement active au cours du sommeil. Elle présente une plus intense activité suite à un sommeil normal ou à une récupération qu'au cours d'une privation de sommeil (Gvilia et al., 2006). Egalement, l'injection chez le rat d'adénosine ou d'agonistes des récepteurs A2a de l'adénosine (Gallopain et al., 2005) près de la VLPO, induit le sommeil et l'expression de c-fos dans les neurones de la VLPO (Scammell et al., 2001). L'électrophysiologie des neurones de la VLPO a démontré que leur décharge s'effectue uniquement lors du sommeil, confirmant leur rôle de maintien, et augmente suite à une privation de sommeil (Szymusiak et al., 1998, Takahashi et al., 2009). Aussi, la VLPO semble présenter une activité neuronale circadienne synchrone avec les NSC de l'hypothalamus (Novak and Nunez, 1998), médiée vraisemblablement par la zone subparaventriculaire de l'hypothalamus (Saper et al., 2005b). Les neurones de la VLPO sont de type GABAergiques et galaninergiques (Gallopain et al., 2000, Gaus et al., 2002, Chamberlin et al., 2003, Gong et al., 2004, Liu et al., 2010). Enfin, telles que l'ont démontré des expériences de traçages antérogrades et rétrogrades, la VLPO est en étroite interaction anatomique réciproque avec les systèmes activateurs de l'éveil tels que le TMN (Sherin et al., 1996, Sherin et al., 1998), le DRN (Gervasoni et al., 2000), le LC (Luppi et al., 1995, Steininger et al., 2001), les noyaux cholinergiques du télencéphale basal (Cullinan and Zaborszky, 1991) et des LDT/PPT (Saper et al., 2001). En effet, l'application de carbachol, un agoniste cholinergique, supprime le sommeil chez le rat (Boissard et al., 2002) et l'inhibition de la VLPO serait médiée par les adrénorécepteurs $\alpha 2$ (Matsuo et al., 2003, Gallopain et al., 2004). En retour, il a été retrouvé dans ces structures de l'éveil, une augmentation des taux extracellulaires de GABA lors du sommeil à ondes lentes (Nitz and Siegel, 1996, Nitz and Siegel, 1997a, Nitz and Siegel, 1997b).

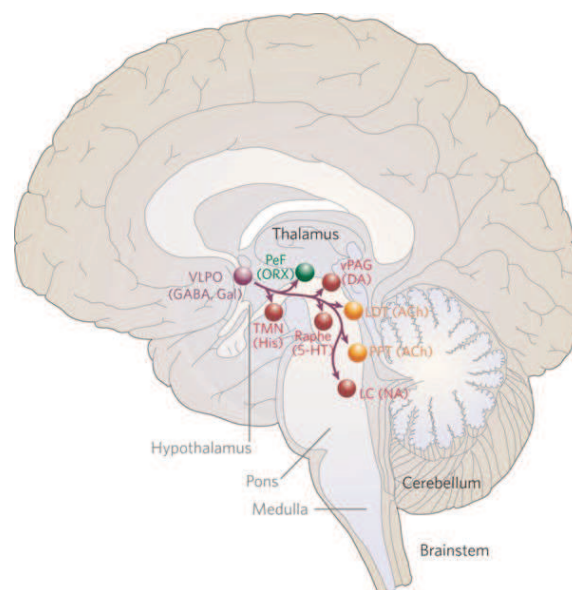


Figure 6 : Représentation d'une coupe sagittale de cerveau humain et des projections de l'aire préoptique ventrolatérale (VLPO) sur le système activateur ascendant de l'éveil (Saper et al., 2005b). LDT : noyau tegmental latérodorsal, PPT : noyau tegmental pédiculopontin, LC : locus coeruleus, vPAG : substance grise périaqueducule ventrale, TMN : noyau tubéro-mamillaire, PeF : neurones périfornicaux, ACh : acétylcholine, NA : noradrénaline, 5-HT : sérotonine, DA : dopamine, ORX : orexine, His : histamine, GABA : acide γ -aminobutyrique, Gal : Galanine.

3. Le sommeil paradoxal

L'identification des structures impliquées dans l'initiation et le maintien du sommeil paradoxal repose sur des expériences de marquages immuno-histochimiques du c-fos, d'expériences de traçages antéro/rétrogrades, d'enregistrements électrophysiologiques ainsi que d'injections locales d'agents pharmacologiques chez des animaux privés de sommeil paradoxal puis autorisés à récupérer.

a) L'aire préoptique et le sommeil paradoxal

Bien qu'il fût précédemment décrit le rôle de l'aire préoptique dans l'établissement du sommeil lent, des données viennent ajouter son rôle dans le sommeil paradoxal. En effet, sur la base d'études d'immuno-histochimiques du c-fos, les neurones de l'aire préoptique dorsolatérale s'avèrent être proportionnellement actifs à la quantité de sommeil paradoxal réalisée (Lu et al., 2002). De plus, la privation de SP induit une immuno-réactivité c-fos au sein du noyau préoptique médian (Gvilia et al., 2006). Par ailleurs, la stimulation électrique de ce dernier induit le sommeil lent et paradoxal (Suntsova and Dergacheva, 2004). Enfin, l'aire préoptique latérale s'avère être impliquée dans les mécanismes sous-jacents de l'érection pénienne propre au SP (Schmidt et al., 2000).

b) Le système à mélanocortine (MCH) de l'hypothalamus : implication du cerveau antérieur dans le sommeil paradoxal ou la levée de l'inhibition du noyau sublatérodorsal (SLD)

Le système à mélanocortine est exprimé au sein de l'hypothalamus postéro-latéral, de l'aire hypothalamique périfornicale et de la *zona incerta*. Il est impliqué dans une variété de fonctions physiologiques telles que l'appétit (Rossi et al., 1997), le métabolisme énergétique (Marsh et al., 2002), la mémoire (Monzon et al., 1999), la récompense/l'addiction (Chung et al., 2009, Morganstern et al., 2010), l'anxiété et la dépression (Borowsky et al., 2002, Chaki et al., 2005, Smith et al., 2006) et le sommeil (Verret et al., 2003, Lagos et al., 2009, Torterolo et al., 2009). Bien que le tronc cérébral possède les structures responsables du sommeil paradoxal, qui seront décrites ci-après, le cerveau antérieur possède les structures responsables de sa régulation homéostatique puisque près de 75% des neurones de l'hypothalamus postérieur s'avèrent être c-fos positifs et immuno-réactifs pour le neuropeptide MCH suite à un rebond de SP post-privation (Verret et al., 2003, Hassani et al., 2009). Les neurones à mélanocortine de l'hypothalamus postérieur déchargent exclusivement lors du sommeil paradoxal (Steininger et al., 1999, Alam et al., 2002, Koyama et al., 2003, Goutagny et al., 2005, Hanriot et al., 2007). La plupart des neurones MCH sont GABAergiques et exercent une action inhibitrice sur les structures actives en éveil et inactives en SP (Rao et al., 2008, Peyron et al., 2009, Del Cid-Pellitero and Jones, 2012). En effet, l'administration intracérébroventriculaire de MCH augmente le SP dû à une augmentation du nombre d'épisodes (Verret et al., 2003) et l'injection sous-cutanée d'antagonistes du MCH diminue le sommeil lent et paradoxal (Ahnaou et al., 2008). L'activation ou le blocage des récepteurs MCHR1 du raphé dorsal et du télencéphale basal affecte le sommeil paradoxal (Lagos et al., 2009, Lagos et al., 2011, Lagos et al., 2012). De plus, des animaux

inactifs pour la voie de signalisation du MCH présentent une altération de l'architecture du sommeil et de leur processus homéostatique (Adamantidis et al., 2008, Willie et al., 2008). Par ailleurs, l'activation spécifique par stimulation optogénétique des neurones à MCH de l'hypothalamus latéral confirme leur implication dans le maintien de l'inactivation, médiée par les récepteurs GABAergiques de type A, des neurones facilitateurs de l'éveil, tels que les neurones à hypocretine ou à histamine (Jego et al., 2013). Les neurones à MCH reçoivent des projections inhibitrices du DRN et du LC en éveil et lèvent l'inhibition du SLD en inhibant les neurones GABAergiques de l'aire périaqueducale grise ventrolatérale (vIPAG) et du noyau réticulaire mésencéphalique profond (dDPMe) lors du sommeil paradoxal (Fort et al., 2009). En effet, le nombre de neurones GABAergiques c-fos positifs du noyau réticulaire pontique rostral diminue lors d'un rebond de SP, reflétant leur profil d'activité lors de l'éveil et du sommeil lent (Maloney et al., 2000).

c) Le système glutamatergique du noyau sublatérodorsal (SLD)

Le système glutamatergique est très fortement impliqué dans la genèse du sommeil paradoxal puisque l'injection d'acide kainic, un agoniste glutamatergique, induit chez le chat (Onoe and Sakai, 1995, Xi et al., 1999, 2001) et le rat (Boissard et al., 2002, Pollock and Mistlberger, 2003, Sanford et al., 2003b) un état semblable au sommeil paradoxal. Par ailleurs, une hypersomnie avec augmentation de sommeil paradoxal peut être induite par l'administration de bicuculline ou de gabazine, deux antagonistes des récepteurs GABA_A, et peut être corrigée par l'administration de kynurenate, un antagoniste glutamatergique (Boissard et al., 2002). Ce système glutamatergique se retrouve au sein du noyau sublatérodorsal (SLD). Les neurones glutamatergiques sont spécifiquement actifs au cours du sommeil paradoxal induit par l'administration de bicuculline ou de gabazine (Boissard et al., 2002). L'activation des neurones glutamatergiques du SLD vient vraisemblablement de la suspension de l'inhibition GABAergique issue de la vIPAG et du dDPMe lors de l'éveil et du sommeil lent (Boissard et al., 2003) conjointement médiée par les neurones à MCH de l'hypothalamus et les neurones GABAergiques du noyau réticulaire paragigantocellulaire dorsal (DPGi). De plus, l'injection de muscimol, un agoniste des récepteurs GABA_A, dans la vIPAG et le dDPMe induit une augmentation des quantités de sommeil paradoxal chez le chat (Sastre et al., 1996, Sastre et al., 2000, Crochet et al., 2006) et le rat (Sapin et al., 2009). Les neurones glutamatergiques du SLD envoient des efférences vers le thalamus (activation corticale durant le SP) et vers les neurones glycinergiques/GABAergiques du noyau réticulaire gigantocellulaire ventral (GiV), neurones principalement responsables de l'atonie musculaire observée lors du sommeil paradoxal car envoyant des projections inhibitrices sur les motoneurones spinaux.

d) Le système GABAergique du noyau réticulaire paragigantocellulaire dorsal, de la vIPAG et du dDPMe ou l'inhibition du système activateur ascendant

Le système GABAergique inhibiteur du système activateur ascendant se retrouve au sein de deux structures majeures : le noyau réticulaire paragigantocellulaire dorsal (DPGi) et conjointement la vIPAG et

le dDPMe. Le système GABAergique de la vIPAG/dDPMe est impliqué dans le SP puisque l'expression des neurones c-fos positifs exprimant le messenger de l'acide ribonucléique (ARNm) GAD67, enzyme de synthèse du GABA, y a été localisée suite à 72h de privation de sommeil paradoxal (Sapin et al., 2009). Une partie du système GABAergique du vIPAG/dDPMe est impliquée dans le sommeil paradoxal *via* l'inhibition qu'il exerce sur le système GABAergique vIPAG/dDPMe actif en éveil et en sommeil lent et inhibiteur du SLD. De plus, le système GABAergique du DPGi inhibe les systèmes choli/aminergiques activateurs ascendants (Luppi et al., 2012, Clement et al., 2014). En effet, des études de traçage par l'injection de la toxine cholérique b, couplée à l'immunohistochimie GAD, ont identifié les noyaux vIPAG et DPGi comme inhibiteurs du DRN et du LC (Gervasoni et al., 2000). Ces résultats furent confirmés par l'immunohistochimie du c-fos suite à une privation de SP (Maloney et al., 1999, Verret et al., 2006, Sapin et al., 2009). Ces observations confirment les résultats initiaux énonçant que des épisodes de SP sont associés à l'inhibition du système sérotoninergique (Jouvet, 1972). Pour preuve, l'étude électrophysiologique des neurones GABAergiques de la DPGi a démontré que leur décharge s'effectue peu avant l'apparition du SP et s'arrête peu avant l'apparition de l'éveil. Ainsi, ces neurones sont inactifs en éveil et en sommeil lent (Goutagny et al., 2008). Cependant, ces résultats semblent être remis en cause puisque l'injection de muscimol, un agoniste GABA_A, dans le DPGi, prolonge l'éveil en diminuant le sommeil à ondes lentes et le sommeil paradoxal en activant près de 75% des neurones adrénergiques et cholinergiques. Ceci peut être comparé aux autres systèmes de l'éveil bien moins activés (Clement et al., 2014). Ces résultats confirment non seulement le rôle inhibiteur des neurones GABAergiques de la DPGi sur les neurones noradrénergiques et adrénergiques au cours du sommeil paradoxal mais également, dans une moindre mesure lors du sommeil à ondes lentes et de l'éveil (Clement et al., 2014). Par ailleurs, l'application de bicuculline ou de clonidine a également pour effet de lever l'inhibition exercée par le DPGi sur le LC (Ennis and Aston-Jones, 1989, Clement et al., 2014) tandis que la stimulation électrique du DPGi accroît les quantités de SP chez le rat (Kaur et al., 2001). Enfin, d'un point de vue neurochimique, il a été observé une augmentation de GABA dans le DRN et le LC lors d'épisodes de SP (Nitz and Siegel, 1997a, Nitz and Siegel, 1997b).

e) Le système GABAergique et glycinergique du noyau réticulaire gigantocellulaire ventral et l'atonie musculaire en sommeil paradoxal

Le système GABAergique se retrouve dans une dernière structure impliquée dans le SP : le noyau réticulaire gigantocellulaire ventral (GiV). La majorité de ses neurones sont c-fos positifs lors d'un rebond de SP suite à une privation et expriment l'ARNm GAD67 (Sapin et al., 2009). Les neurones du GiV sont également glycinergiques car ils expriment c-fos suite à l'induction de sommeil paradoxal *via* l'injection de bicuculline dans le SLD (Boissard et al., 2002). De plus, la stimulation cholinergique des neurones du SLD induit une augmentation de glycine et GABA extracellulaire dans la moëlle épinière (Koyama et al., 2003). Une des particularités des neurones GABAergiques et glycinergiques du GiV résulte de leur implication dans l'atonie musculaire propre au sommeil paradoxal (Chase et al., 1989, Soja et al., 1991, Kohlmeier et al.,

1997). Une pathologie du sommeil, dénommée troubles comportementaux en sommeil paradoxal (ou REM behavior disorder), fait intervenir la perte de l'atonie musculaire propre au sommeil paradoxal (Schenck et al., 1987). Cette perte d'atonie est compensée *via* l'administration de benzodiazépines qui potentialisent les influx GABAergiques sur les motoneurons. A l'inverse, l'administration d'antidépresseurs (tricycliques, inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine ou de la noradrénaline, inhibiteurs de la monoamine oxydase) et inhibiteurs de la cholinestérase, potentialisant la neurotransmission aminergique, est par définition suppressive du SP (Jones et al., 1969, Jones, 1991, Gervasoni et al., 2002). Cependant, elle accroît ce syndrome *via* la stimulation des systèmes de l'éveil et moteurs (Thomas et al., 2007). Le système GABAergique/glycinergique du GiV reçoit principalement des projections glutamatergiques du SLD et adresse des projections non seulement aux motoneurons spinaux mais aussi à destination des neurones éveils-actifs du DRN et du LC (Luppi et al., 1991, Darracq et al., 1996, Gervasoni et al., 1998, Gervasoni et al., 2000).

Enfin, par le biais d'études neurochimiques des populations neuronales mises en jeu lors des états de veille/sommeil et en étudiant leurs connections anatomiques et fonctionnelles, un modèle fondé sur des inhibitions réciproques a été établi entre les mécanismes responsables de l'éveil et du sommeil. Dans ce modèle, l'activité des systèmes de l'éveil inhibe ceux du sommeil et vice versa et permet d'envisager un système de bascule rapide, tel un interrupteur électrique, entre éveil et sommeil grâce à une asymétrie des projections orexinergiques (figure 7).

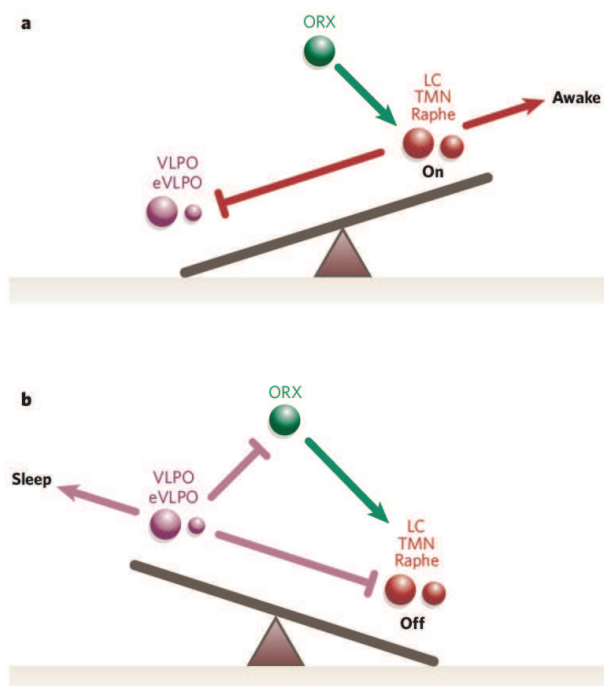


Figure 7 : Modélisation du système de bascule veille/sommeil ou d'inhibitions réciproques ou « flip-flop switch » conceptualisé par (Saper et al., 2005b).

a) Le système à orexine (ORX) active les neurones monoaminergiques du locus coeruleus (LC) (noradrénaline), du noyau tubéromammillaire (TMN) (Histamine) et du raphé (sérotonine). Ceux-ci inhibent les centres de genèse du sommeil de l'aire préoptique ventrolatérale (VLPO) et établissent l'état d'éveil. b) Lors de l'apparition du sommeil, les neurones de l'aire préoptique ventrolatérale (VLPO) inhibent les neurones orexinergiques. Ces derniers stimulent dans une plus faible mesure les neurones aminergiques du tronc cérébral (LC, raphé). Cette inhibition des systèmes de l'éveil favorise l'établissement du sommeil.

Chapitre 2 – La dépression

La maladie dépressive affecte près de 120 millions de personnes chaque année dans le monde. 15 à 20% de la population présentera un épisode dépressif au cours de sa vie, la situant pour l'horizon 2020 à la seconde place des maladies les plus invalidantes (Blazer, 2000). Elle se retrouve chez 10% des hommes et 20% des femmes (Kessler, 2003). Sa classification est en perpétuel remaniement mais la nosologie actuelle est fixée aux Etats-Unis par la cinquième version du manuel de Diagnostic et Statistique des troubles Mentaux (DSM-V) et par la dixième version de la Classification Statistique Internationale des Maladies (CIM) publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). L'épisode dépressif se définit par la nature, l'intensité et la durée des symptômes observés. L'évaluation clinique permet d'apprécier les symptômes dépressifs manifestés par une humeur pathologique associée à des symptômes végétatifs comme les troubles du sommeil (insomnies, hypersomnies), les troubles de l'appétit (anorexie, boulimie), les troubles du poids, du métabolisme ; les troubles cognitifs qui affectent la vigilance, la tolérance, la frustration, la mémoire ; les troubles motivationnels qui englobent les notions d'intérêt, de plaisir, de fatigabilité et d'impulsivité vis-à-vis du suicide ou de l'homicide ; les troubles somatiques représentés par des nausées, céphalées, douleurs épigastriques et musculaires. Plusieurs échelles d'évaluation permettent de graduer l'intensité de la pathologie. Parmi celles-ci sont retrouvées les échelles d'Hamilton (HDRS) (17-21 items) (Hamilton, 1960) et de Montgomery et Asberg (MADRS) (Montgomery and Asberg, 1979). Il est à noter que dans les échelles d'évaluation de la dépression sont inclus l'anxiété et les troubles du sommeil et vice-versa, témoignant de leur grande comorbidité.

A. Hypothèses neurobiologiques de la dépression

Depuis plusieurs années, diverses théories ont vu le jour afin d'expliquer la pathogénèse des épisodes dépressifs. Ainsi, la recherche préclinique et médicale a mis en lumière 3 théories non-exclusives mutuellement : la théorie monoaminergique, la théorie neuroendocrinienne et la théorie neurodégénérative. Nous ne détaillerons pas cette dernière dans cet ouvrage.

1. Théorie monoaminergique

Il s'agit historiquement la première hypothèse énoncée de la dépression. Cette théorie repose sur une altération de neurotransmission des systèmes monoaminergiques et sur des déficits extracellulaires de sérotonine (5-HT), noradrénaline (NA) et dopamine (DA) (Schildkraut, 1995). Des études menées chez des patients dépressifs ont relié la baisse des taux extracellulaires de sérotonine dans différentes régions cérébrales à la diminution d'activité de l'enzyme clé de l'étape limitante de sa synthèse, la tryptophane hydroxylase de type 2 (tph2) du Système Nerveux Central (SNC) (Zhang et al., 2005) et à l'augmentation d'activité de l'enzyme de dégradation monoamine oxydase de type A (MAO-A) (Meyer et al., 2006). Fort de l'implication monoaminergique dans la dépression, il a été montré qu'une diminution d'apport en L-tryptophane, précurseur de la 5-HT, (Delgado et al., 1990) ou en noradrénaline et dopamine, par l'administration d'alpha-methyl-para-tyrosine (AMPT), un inhibiteur de la synthèse des catécholamines

([Delgado et al., 1993](#)), entraînent une rechute chez des patients traités avec succès par un antidépresseur de la famille des Inhibiteurs Sélectifs de recapture de la Sérotonine (ISRS), la paroxétine. La théorie aminergique s'est ensuite orientée vers l'hypersensibilité des récepteurs post-synaptiques, induite lors d'un déficit en monoamines puis, vers les médiateurs intracellulaires [inositol, phosphatidylinositol, adénosine monophosphate (AMP)] ([Shimon et al., 1997](#), [Coupland et al., 2005](#)) et les facteurs de transcription telle que la protéine de liaison à l'élément de réponse à l'AMPc (CREB) ([Blendy, 2006](#)). Le défaut de ces derniers pourrait expliquer le déficit monoaminergique retrouvé lors d'épisodes dépressifs ainsi que le long délai d'action des antidépresseurs ([Duman et al., 1997](#)). Plus récemment, des déficits en neuropeptides telle l'orexine ont été décrits dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) de patients dépressifs suicidés ([Brundin et al., 2007a](#)) pouvant apporter un nouvel aspect à cette théorie ([Jara et al., 2011](#), [Dauvilliers et al., 2013](#)). De plus, ce système orexinergique, décrit dans les mécanismes du sommeil au sein du chapitre 1, a révélé son implication dans les pathologies anxieuses et phobiques ([Johnson et al., 2010](#)).

- Arguments en faveur de la théorie monoaminergique :
 - L'accroissement des monoamines extracellulaires améliore les symptômes dépressifs.
- Arguments en défaveur de la théorie monoaminergique :
 - Les longs effets du stress et des antidépresseurs suggèrent l'implication de mécanismes adaptatifs dans la pathogénécité de la dépression que l'altération rapide des monoamines ne peut expliquer à elle seule.

2. Théorie neuroendocrinienne

Cette théorie repose sur l'observation chez des patients sujets à des troubles dépressifs d'une dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (ou axe Hypothalamo-Pituitaire-adrénocorticotrope, dit « HPA ») induisant une élévation des taux plasmatiques, salivaires et urinaires de glucocorticoïdes ([Rubin et al., 1987](#), [Pariante, 2009](#)). L'hyperactivité de l'axe induit une résistance au rétrocontrôle inhibiteur que les glucocorticoïdes exercent en temps normal sur chacune des structures associée à l'axe : noyau paraventriculaire (PVN) de l'hypothalamus, hippocampe, cortex préfrontal. Cette résistance, médiée par une diminution de l'activité fonctionnelle des récepteurs minéralo- et glucocorticoïdes ([Pariante, 2003](#)), engendre une élévation des concentrations des médiateurs neurochimiques de l'axe, notamment l'adrénocorticotrophine (ACTH) et l'hormone corticotrope (« cortico-releasing hormone », CRH) dans le liquide céphalo-rachidien et leur sécrétion à destination du système limbique ([Nemeroff et al., 1984](#), [Raadsheer et al., 1994](#)). L'excès de glucocorticoïdes peut être neurotoxique vis-à-vis des régions régulatrices de l'axe telles que l'hippocampe ou le cortex préfrontal ([Sapolsky, 2000](#), [Mizoguchi et al., 2003](#)). La perturbation de l'axe HPA semble être un élément clé dans l'installation d'un épisode dépressif. Tel est le cas chez des sujets présentant un syndrome de Cushing lié à une hypertrophie surrénalienne induisant une hypersécrétion chronique de cortisol ([Sonino and Fava,](#)

2002, Carroll et al., 2007). De plus, la normalisation de l'activité de l'axe et des taux de glucocorticoïdes circulants semble être une condition nécessaire de rémission (Holsboer et al., 1982, Starkman et al., 1986). Enfin, l'hyperactivité de l'axe HPA est modélisable dans les modèles animaux d'anxiété/dépression reposant sur un protocole de stress chronique ou l'administration de glucocorticoïdes exogènes.

- Arguments en faveur de la théorie neuroendocrinienne :
 - Des concentrations élevées en glucocorticoïdes participent à l'établissement de symptômes dépressifs chez environ 20% des patients déprimés. Ces derniers incluent différents systèmes monoaminergiques qui interagissent avec l'axe HPA qui exerce un rôle central dans la régulation de la réponse au stress.
 - Les glucocorticoïdes régulent la neurogénèse hippocampique au travers de leurs récepteurs et de l'expression de facteurs neurotrophiques (Duman et al., 1997).
 - L'altération de la fonctionnalité des récepteurs aux glucocorticoïdes a été proposée comme cause de l'hyperactivité de l'axe HPA qui consituerait un facteur de risque prédisposant au développement d'épisodes dépressifs (Pariante and Lightman, 2008).

B. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) est constitué de trois structures : l'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes surrénales. Il relie ainsi le système nerveux au système endocrinien. L'axe HPA régule la réponse aux stressseurs externes en sécrétant des neuropeptides représentés par la CRH sécrétée par l'hypothalamus, l'ACTH sécrétée par l'hypophyse et les glucocorticoïdes sécrétés par les glandes surrénales. L'action des glucocorticoïdes est médiée par les récepteurs minéralo- et glucocorticoïdes retrouvés au niveau périphérique et cérébral au sein de l'hypophyse, l'hypothalamus, l'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal où ils exercent un rétrocontrôle négatif de l'axe. La fonction des glucocorticoïdes se retrouve dans l'éveil, le sommeil, l'humeur, la cognition, le métabolisme, les fonctions immunitaires et cardiovasculaires et les processus inflammatoires (Figure 8).

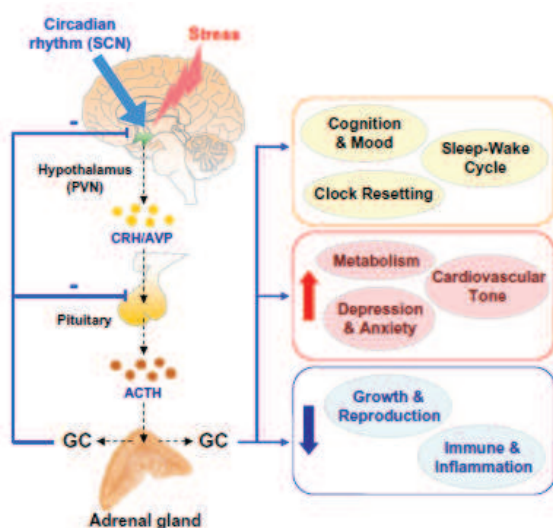


Figure 8 : Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) et ses fonctions physiologiques associées. L'axe HPA est activé par le rythme circadien et lors d'événements stressants. L'intégration des informations sensorielles internes, périphériques et centrales s'effectue au sein des noyaux paraventriculaires (PVN) de l'hypothalamus qui, sous l'influence du rythme circadien ou d'événement stressants, synthétisent et libèrent la « corticotropin-releasing hormone » (CRH) et l'arginine-vasopressine (AVP). Celles-ci stimulent à leur tour la libération de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) par l'antéhypophyse. L'ACTH, libérée dans la circulation sanguine, atteint les surrénales et stimule la synthèse et la libération des glucocorticoïdes qui participeront à diverses fonctions physiologiques telles que la régulation de l'humeur ou du sommeil.

1. L'axe HPA physiologique

Les glucocorticoïdes (cortisol chez l'Homme et corticostérone chez les rongeurs) sont les hormones effectrices de l'axe HPA. Leur sécrétion est soumise à une périodicité circadienne, génétiquement déterminée et synchronisée par la lumière *via* les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus (NSC). Leur sécrétion s'effectue en opposition avec le rythme sécrétoire de la mélatonine. L'acrophase de sécrétion se situe en début de la période d'activité (Nader et al., 2010).

En réponse à un stress aigu, l'axe HPA est activé par les systèmes sympathique, parasympathique, limbique et par le lobe préfrontal. L'activation des systèmes neuronaux localisés au sein des systèmes catécholaminergiques du tronc cérébral et du système limbique, stimulent les neurones parvocellulaires des PVN qui sécrètent alors deux neuropeptides dans l'éminence médiane du système porte hypothalamo-hypophysaire : la CRH et l'arginine-vasopressine (AVP) (Herman et al., 2003). L'AVP potentialise les effets de la CRH. D'une part, les neurones à CRH modulent l'innervation surrénalienne au travers du système sympathique (Bao et al., 2008). Ces projections sympathiques innervant la médulla de la surrénale, libèrent adrénaline (90%) et noradrénaline (10%) qui augmentent le rythme cardiaque, la pression sanguine et le métabolisme de l'organisme. D'autre part, le CRH et l'AVP induisent la synthèse et la libération d'ACTH par les cellules corticotropes de l'antéhypophyse (Holsboer et al., 1987). L'ACTH, libérée dans la circulation sanguine, stimule la synthèse et la sécrétion de glucocorticoïdes par le cortex surrénalien (Ulrich-Lai and Herman, 2009). Le système nerveux sympathique, activé lors de la première vague de réponse au stress (McEwen and Sapolsky, 1995) induit une augmentation de la sensibilité surrénalienne à l'ACTH (Buijs and Kalsbeek, 2001). Les glucocorticoïdes libérés dans la circulation sanguine interagissent avec les récepteurs aux glucocorticoïdes (GRs) dans divers tissus cibles au sein du cerveau (effets inflammatoires) et en périphérie (effets anti-inflammatoires). Afin d'éviter l'emballement de l'axe et de revenir à un état stable, les glucocorticoïdes circulants exercent au travers de leurs récepteurs situés sur les PVN, l'hypophyse, l'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal, un rétrocontrôle négatif, stoppant la synthèse et la libération de chacune des hormones constitutives de l'axe (McEwen, 2007). Ainsi, l'élévation des glucocorticoïdes atteint un maximum sous 15 à 30 minutes et revient à un niveau de base sous 60 à 90 minutes (de Kloet et al., 2005). Il est à noter que la chronicisation d'un stress par une répétition de situations traumatiques, comme dans le cas de dépression, diminue le tonus inhibiteur de l'hypothalamus exercé par les glucocorticoïdes et entraîne l'hyperactivité de l'axe HPA (Daban et al., 2005).

2. L'axe HPA dans la pathologie dépressive

La dépression est très fréquemment associée à des altérations neuroendocriniennes. Environ 50% des patients et jusqu'à 80% dans le cas de dépression sévère, présentent une hyperactivité de l'axe HPA (Holsboer, 2000, Pariante and Miller, 2001, Pariante, 2003). Cette hyperactivité de l'axe générant une hypercortisolémie est due à une altération du rétrocontrôle inhibiteur qu'exercent en temps normal les glucocorticoïdes sur la synthèse et la libération de CRH et d'ACTH. Ce défaut d'inhibition de l'axe est

vraisemblablement du à une altération de la voie des récepteurs aux glucocorticoïdes (dysfonction, désensibilisation). La dérégulation de l'inhibition de l'axe induit donc son hyperactivité, dont l'effet anatomique résulte dans l'accroissement du volume hypophysaire et surrénalien ainsi qu'une élévation des taux en glucocorticoïdes au niveau sanguin, salivaire et urinaire (Pariente, 2009). Le lien existant entre le taux en glucocorticoïdes et les épisodes dépressifs trouve son sens chez des patients atteints du syndrome de Cushing (hypertrophie des surrénales) à l'origine d'une hypersécrétion chronique de corticostéroïdes, de la maladie d'Addison (atrophie des surrénales et hyposécrétion de corticostéroïdes) ou de la pathologie thyroïdienne (Fava et al., 1987, Carroll et al., 2007, Pereira et al., 2010) pouvant expérimenter des épisodes dépressifs.

La dérégulation du rétrocontrôle négatif peut être évaluée grâce au test de suppression de la dexaméthasone et plus spécifiquement lorsque celui-ci est couplé à une injection de « corticotropin-releasing factor » (CRF). L'administration orale de dexaméthasone, agoniste synthétique des glucocorticoïdes, active l'inhibition de l'axe en se fixant sur les récepteurs des glucocorticoïdes et réduit les concentrations de glucocorticoïdes. Si l'intégrité du rétrocontrôle négatif est conservée, l'injection ultérieure de CRF doit entraîner une augmentation limitée d'ACTH et de cortisol. Dans le cas de dépression, le taux de cortisol ne peut être diminué par l'injection de dexaméthasone, suggérant un défaut du rétrocontrôle inhibiteur de l'axe. De plus, un grand nombre de patients dépressifs présentent une augmentation importante de cortisol suite à l'injection de dexaméthasone suivi de CRF (Holsboer, 2001). Ces résultats testant la fonctionnalité de l'axe indiquent également que la rémission clinique est très souvent associée à une normalisation de l'activité de rétrocontrôle négatif de l'axe HPA, que celle-ci soit spontanée ou induite par des traitements antidépresseurs (Nemeroff, 1996). Egalement, une concentration élevée de cortisol suite à ce test, est corrélée non seulement avec le risque de rechute chez les individus ayant déjà expérimentés un épisode dépressif (Zobel et al., 2000) mais indique aussi que de telles anomalies précipitent les troubles dépressifs. Il est à noter que, quel que soit le sous-type de dépression, une altération de l'axe est très souvent retrouvée. Cependant, l'hyper- ou l'hypo-activité de l'axe HPA permet de distinguer les sous types dépressifs tel que la dépression mélancolique et atypique (Wong et al., 2000, Gold and Chrousos, 2002). Nous verrons ultérieurement que l'activité de l'axe HPA, associée au profil électroencéphalographique du sommeil, permet d'affiner cette dichotomie.

a) Cas de la dépression mélancolique

Il existe au sein des épisodes dépressifs majeurs différents sous-types dont la dépression mélancolique. Sa prévalence semble plus importante chez les hommes que chez les femmes et est rencontrée plus fréquemment chez les sujets âgés et les patients avec des épisodes dépressifs récurrents (Khan et al., 2006). Les données neurochimiques abondent dans le sens d'une hyperactivité de l'axe HPA dû à un défaut de rétrocontrôle inhibiteur puisque 40 à 55% des patients seraient non-suppresseurs dans le test à la dexaméthasone suivi d'une injection de CRH (Rush and Weissenburger, 1994, Coryell, 2007). Cette

hyperactivité de l'axe génère une augmentation des concentrations d'ACTH, de CRH et de cortisol (Wong et al., 2000, Gold and Chrousos, 2002, Gold et al., 2005, Kaestner et al., 2005, Carroll et al., 2007) et induit *in fine* une hypercortisolémie (Steiger, 2002, Antonijevic, 2008, Lightman, 2008, O'Keane et al., 2012).

b) Cas de la dépression atypique

La dépression atypique, autre sous-type de la dépression majeure, s'oppose à la dépression mélancolique de par l'hypofonctionnalité de l'axe HPA. Elle s'accompagne des symptômes suivants : léthargie, fatigue, hypersomnie, augmentation de l'appétit. Contrairement à ce que son nom suggère, la prévalence de la dépression atypique varie de 20 à 83%, avec un taux moyen de 40% dans les populations psychiatriques mixtes ambulatoires ou hospitalisées (Benazzi, 1999, Angst et al., 2002, Akiskal and Benazzi, 2005). Elle se retrouve plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes (Angst et al., 2002) et peut être, tout comme la dépression mélancolique, associée à des épisodes dépressifs récurrents (Thase, 2009, Blanco et al., 2012). Elle est associée également à une plus forte sévérité des épisodes dépressifs et peut présenter une comorbidité anxieuse. En opposition à la dépression mélancolique, les patients dépressifs atypiques ne présentent pas d'hypercortisolémie (Gold et al., 1995). Même, l'activité de l'axe HPA, la sécrétion de CRH et l'activité noradrénergique, s'en trouvent être diminuées (Gold and Chrousos, 2002, Antonijevic, 2008). Des travaux ont depuis appuyé cette hypothèse même si un manque de consensus clair sur les caractéristiques cliniques de la forme atypique semble être à l'origine de quelques discordances (Benazzi, 2003). Témoins de cette hypoactivité de l'axe, de faibles concentrations cérébrospinales en CRH et d'ACTH plasmatiques ont été retrouvées chez les patients (Geraciotti et al., 1997, Gold and Chrousos, 2002). Contrairement à la forme mélancolique, le rétrocontrôle inhibiteur de l'axe HPA semble être fonctionnel dans la dépression atypique puisqu'une hyper-suppression de la sécrétion de cortisol est observée suite à l'injection de dexaméthasone (Levitan et al., 2002). Toutefois, en conditions basales il a été rapporté une cortisolémie identique à celle de sujets contrôles (Gold and Chrousos, 2002, Antonijevic, 2008). Enfin, jusqu'à 60% des patients atteints du syndrome de Cushing (hypercortisolémie endogène, expression du CRH altérée) sont sujets à des épisodes de dépression atypique (Dorn et al., 1997). A la vue de ces résultats, il a été proposé que l'hypoactivité de l'axe HPA puisse contribuer à la léthargie, la fatigue, l'hyperphagie et aux symptômes neurovégétatifs qui caractérisent la dépression atypique. Ces données indiquent que l'hypercortisolémie, basale ou suite à un rétrocontrôle inhibiteur défaillant, n'est pas la seule anomalie de l'axe HPA dans la dépression. Ceci démontre qu'un fonctionnement optimal du système nerveux central nécessite une réponse adaptée des systèmes de réponse au stress et qu'au-delà, une hypo- ou une hyper-activité peut être responsable de déficiences physiologiques et psychologiques.

3. Bases moléculaires de l'axe HPA

a) Les glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes (GCs) (cortisol, corticostérone) sont des stéroïdes dérivés du cholestérol dont la synthèse s'effectue dans la zone fasciculaire du cortex surrénalien. Ils sont impliqués dans de nombreuses fonctions biologiques telles que la régulation du métabolisme ([Jitrapakdee, 2012](#)), de l'inflammation ([De Bosscher and Haegeman, 2009](#)) ou de la mémoire ([Trollope et al., 2012](#)). Leur lipophilie leur confère une grande facilité de passage des membranes lipidiques de l'organisme telles que les membranes plasmique ou hémato-encéphalique. Les GCs sont régulés par trois mécanismes (figure 9).

Le premier, se réfère à la biodisponibilité des glucocorticoïdes selon leur liaison aux protéines de transport. Ceux-ci peuvent se lier soit à l'albumine (faible affinité mais grande capacité de liaison) soit à la « corticosteroid-binding Globulin » (CBG) (forte affinité mais faible capacité de liaison). Près de 90% des GCs sont liés à la CBG, ceci régulant leur biodisponibilité puisque seule la fraction libre est active ([Gayrard et al., 1996](#), [Breuner and Orchinik, 2002](#)). Lors d'un stress ou de pathologies relatives à une augmentation des GCs, la faible capacité de stockage de la CBG et parfois la diminution de sa quantité ([Pugeat et al., 1989](#)) ne peut contrebalancer l'augmentation des GCs libres et leur action exacerbée sur leurs cibles.

Le second mécanisme régulateur est un transporteur membranaire, le « Multiple Drug Resistance p-Glycoprotein » (MDR-pG). Il protège de l'intrusion de molécules exogènes ou synthétiques. A des doses faibles, l'injection de cortisol chez la souris qui ne le synthétise pas ou de dexaméthasone, déclenchera l'expulsion de ces molécules hors des cellules du cerveau. A l'inverse, lors d'injection à de fortes doses, le système MDR-pG ne pourra contrer le passage central lors d'un test à la dexaméthasone ([de Kloet, 2003](#), [McEwen, 2007](#)). Ce système impliqué dans la régulation des GCs a été retrouvé dans le gyrus dentelé de l'hippocampe et les cellules souches neuronales, témoignant de son implication dans les effets neurogéniques dépendants de l'hippocampe observés dans la dépression ([Karssen et al., 2004](#), [Lin et al., 2006](#)).

Enfin, il existe un troisième mécanisme reposant sur l'action enzymatique des 11 β -hydroxysteroid déshydrogénases (11 β -HSD). De type 1, elles activent les GCs (cortisone/11 β -déhydrocorticostérone \rightarrow cortisol/corticostérone) et de type 2, elles les inhibent (cortisol/corticostérone \rightarrow cortisone/11 β -déhydrocorticostérone) ([Sorrells et al., 2009](#)). La 11 β -HSD1 se retrouve notamment exprimée dans le système nerveux central, les poumons, les muscles, le tissu adipeux et le foie tandis que la 11 β -HSD2 est exprimée dans le rein ([Seckl and Walker, 2004](#)).

b) Les récepteurs aux glucocorticoïdes

(1) Généralités

Les effets des glucocorticoïdes sur leurs tissus cibles sont médiés par leur liaison cytosolique à des récepteurs appartenant à la superfamille des récepteurs nucléaires : les récepteurs aux glucocorticoïdes. Il en existe deux types qui diffèrent par leur affinité et leur distribution : les récepteurs minéralocorticoïdes (MRs ou NR3C2) (Huyet et al., 2012) et les récepteurs glucocorticoïdes (GRs ou NR3C1) (Nicolaidis et al., 2010). Malgré leur nom, les MRs sont dix fois plus affins pour les glucocorticoïdes que les GRs (Beaumont and Fanestil, 1983, Reul and de Kloet, 1985). Ces premiers sont exprimés dans les reins, le cœur, les intestins et se retrouvent dans le cerveau au sein des structures limbiques tel que l'hippocampe, les neurones du septum, le cortex préfrontal et l'hypothalamus postérieur (Funder, 1992, de Kloet, 2003, Jaferi and Bhatnagar, 2006, Sousa et al., 2008). Il existe trois isoformes des MRs issues de deux promoteurs différents : α , β et γ .

Les GRs sont ubiquitaires. De par leur faible affinité, ils ne fixent les glucocorticoïdes que lors de fortes concentrations, démontrant leur intérêt tout particulier dans le cas de dépression marquée d'hyperactivité de l'axe HPA et d'hypercortisolémie. Il n'existe qu'un seul gène codant les GRs mais l'ARNm peut subir des épissages alternatifs générant différentes isoformes : GR α , GR β , GR γ , GR-A, GR-P. Chez des patients dépressifs, une diminution de l'isoforme α dans le système limbique et les cellules mononucléaires du sang (peripheral blood mononuclear cells ou PBMCs) a été observée (Matsubara et al., 2006, Alt et al., 2010). De manière intéressante, l'expression des GRs est sous la dépendance de micro-ARN (mi-ARN) puisque leur diminution d'expression est due à l'augmentation de miR-18 *in vitro* (Vreugdenhil et al., 2009) et *in vivo* (Uchida et al., 2008). Egalement, des stabilisateurs de l'humeur tel que le lithium influenceraient le niveau des mi-ARN hippocampiques (Zhou et al., 2009).

En l'absence de ligand, ces récepteurs sont liés à des protéines chaperonnes telles que les protéines de choc thermique (Heat Shock Protein) 23, 70, 90 (HSP23, HSP70, HSP90) constituant un complexe protéique d'inactivation dans l'espace cytosolique (Grad and Picard, 2007, Echeverria and Picard, 2010) (figure 9). En présence de glucocorticoïdes et de leur liaison aux GRs, le complexe GR - HSP change de conformation, se dimérise et transloque au niveau nucléaire (Bledsoe et al., 2002). Au sein du noyau cellulaire, les GRs activent (transactivation) ou répriment (transrépression) la transcription de gènes en se fixant au sein du promoteur respectivement sur des éléments de réponse positifs (Glucocorticoid Responsive Element ou GREs) ou négatif (negative Glucocorticoids Responsive Element ou nGREs) (Zhou and Cidlowski, 2005, Surjit et al., 2011). Seuls les dimères de GRs participent à l'activation/répression génique. Ils peuvent se lier de façon homodimérique ou hétéromonomérique avec d'autres facteurs de transcription, tels que le facteur nucléaire kappa B (NFkB) (McKay and Cidlowski, 1998), AP-1 (Jonat et al., 1990) ou à CREB (Focking et al., 2003). Il est à noter que, qu'il s'agisse des GRs ou des MRs et de leur affinité différente pour les glucocorticoïdes, tous deux participent au rétrocontrôle négatif de l'axe HPA.

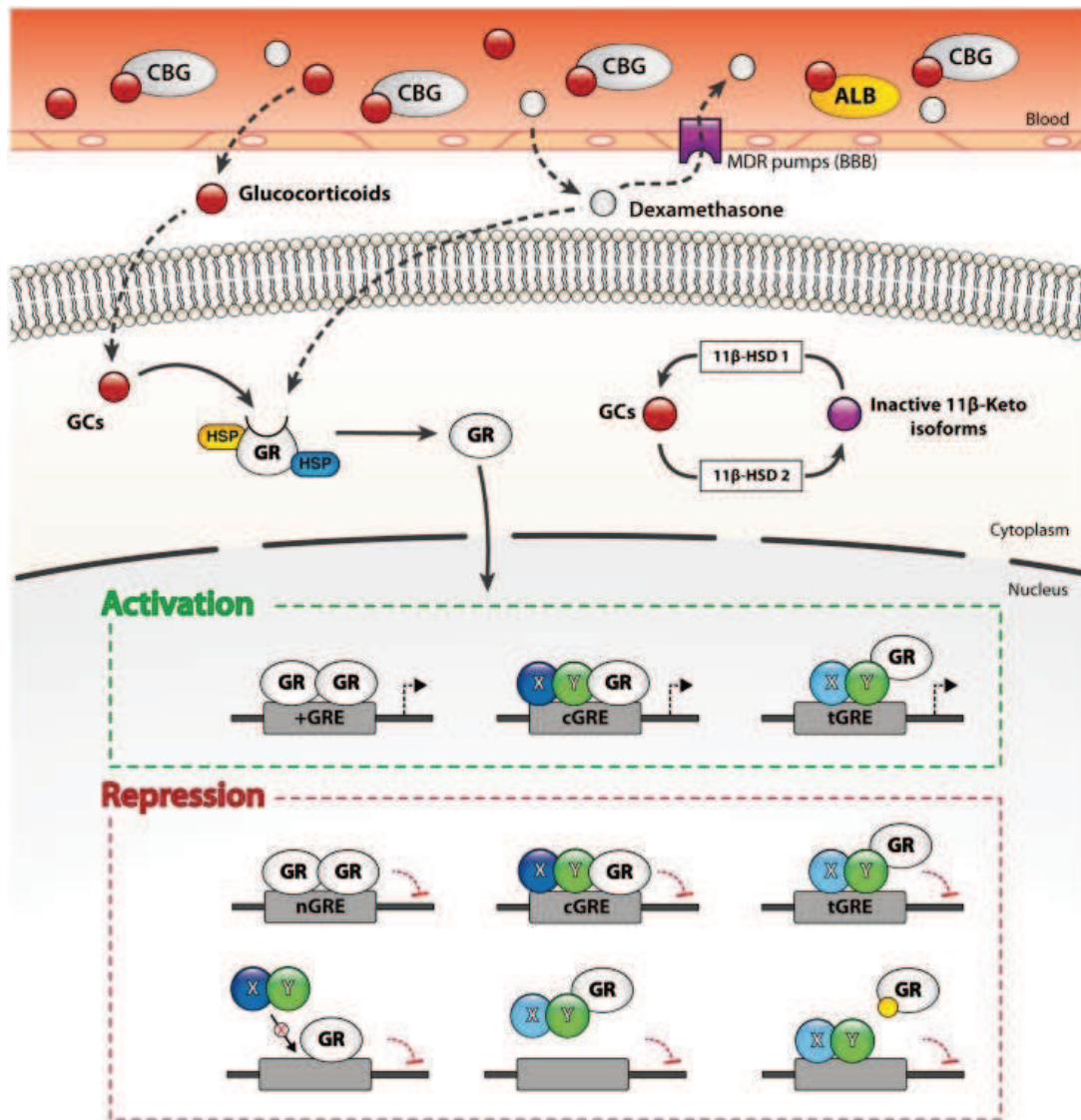


Figure 9 : Mécanismes génomiques et non-génomiques de régulation de la transcription des gènes par les glucocorticoïdes. Les glucocorticoïdes libres circulant diffusent aisément au travers des membranes telle que la membrane hémato-encéphalique et ciblent les cellules du système nerveux central. La biodisponibilité des glucocorticoïdes endogènes et exogènes est limitée au sein du système nerveux central par des pompes d'efflux exprimées au sein de la barrière hémato-encéphalique et au niveau cellulaire par des enzymes métaboliques (11β-HSD). Le récepteur des glucocorticoïdes est séquestré dans le cytoplasme par des protéines chaperonnes. La liaison des glucocorticoïdes à leur récepteur (ratio 1:1) altère la conformation du complexe et dissocie les protéines chaperonnes. Le récepteur des glucocorticoïdes ainsi activé transloque au niveau nucléaire et module la transcription des gènes en se fixant à des éléments de réponse positifs (GRE), négatifs (nGRE), composite (cGRE) ou en étant recruté au sein de séquence de liaison à l'ADN en réalisant des interactions protéine-protéine (tGRE). La transactivation ou la transrépression est en partie dictée par le type de GRE et les partenaires de liaison à l'ADN. (Bellavance and Rivest, 2014).

(2) Récepteurs aux glucocorticoïdes, dépression et antidépresseurs

Les récepteurs aux glucocorticoïdes sont impliqués dans les troubles psychiatriques résultant par exemple d'un stress tels que la dépression ou le stress post-traumatique ainsi que dans la réponse antidépressive. Leur rôle dans la dépression semble incontestable étant donné les expériences testant la fonctionnalité de l'axe HPA par administration de dexaméthasone/CRH chez les sujets atteints d'épisodes dépressifs, démontrant un défaut de signalisation des récepteurs. Chez l'animal, il a été montré qu'une délétion des GRs dans l'hippocampe et dans l'hypophyse induit une inhibition du rétrocontrôle négatif de l'axe HPA engendrant une hyperactivité de l'axe ainsi qu'un phénotype dépressif (Boyle et al., 2005). Par ailleurs, de nombreuses études relient la fonctionnalité de l'axe HPA à la rémission des symptômes dépressifs suite à un traitement antidépresseur. Les antidépresseurs non seulement améliorent les symptômes dépressifs en normalisant l'activité de l'axe HPA mais également protègent de la mort cellulaire neuronale et de la diminution de la neurogénèse adulte hippocampique (Colla et al., 2007). Les effets neurogéniques des antidépresseurs semblent dépendants de l'expression circadienne des GRs tel que l'ont montré des expériences chez des rats présentant un rythme circadien de sécrétion des glucocorticoïdes atténué (Huang and Herbert, 2006). De plus, les effets neurogéniques des antidépresseurs sont obtenus quelle que soit la classe d'antidépresseur, suggérant une cible finale commune dans la réalisation de cet effet (Duman, 2004). Les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture des monoamines régulent l'expression de l'ARNm des GRs dans des cultures primaires de neurones de l'hypothalamus, de l'amygdale et du cortex cérébral indépendamment de leur capacité à inhiber la recapture monoaminergique (Pepin et al., 1989). Également, les tricycliques augmentent l'affinité de liaison des glucocorticoïdes à leurs récepteurs et l'expression de l'ARNm de ces derniers dans des neurones hypothalamiques et hippocampiques de rats, suggérant que les antidépresseurs accroissent spécifiquement, dans le cerveau, la sensibilité aux glucocorticoïdes et restaurent le rétrocontrôle inhibiteur médié par les GRs sur l'axe HPA (Peiffer et al., 1991, Okugawa et al., 1999). Si l'action des antidépresseurs sur l'axe HPA est considérée comme indirecte, elle repose néanmoins sur une inter-relation dynamique entre la neurotransmission sérotoninergique et l'axe HPA. En effet, des études ont démontré que la transcription circadienne de la *tph2*, est dépendante des glucocorticoïdes dans le noyau du raphé chez le rat (Malek et al., 2007). De plus, le gène codant le récepteur de la sérotonine 5-HT_{1A} présente un élément de réponse aux glucocorticoïdes (GRE) au sein de son promoteur (Ou et al., 2001) et la présence de récepteurs aux glucocorticoïdes a été démontrée dans les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques du raphé dorsal (Harfstrand et al., 1986). Enfin, une hyperactivité de l'axe HPA associée à la présence du polymorphisme génétique BclI dans la séquence ADN codant pour les récepteurs aux glucocorticoïdes semble prédire la rémission des symptômes dépressifs (Brouwer et al., 2006). En effet, des patients dépressifs majeurs porteurs du polymorphisme BclI, associé à de hauts niveaux d'ACTH suite à l'injection de CRH dans le test de la dexaméthasone, ont une plus faible diminution des symptômes selon l'échelle d'évaluation de Hamilton ainsi qu'une plus faible réponse à la paroxétine que des patients avec de faibles taux d'ACTH (Brouwer et al., 2006).

4. L'axe HPA et le sommeil

L'axe HPA et ses constituants neurohormonaux sont non seulement impliqués dans la pathologie dépressive mais sont en étroite relation avec la régulation du sommeil. Ainsi, les neurones à CRH sont activés dans la dépression, l'ARNm du CRH augmente dans les PVN de l'hypothalamus, les antidépresseurs diminuent les taux de CRH et des antagonistes du CRH ont un rôle potentiel dans le traitement de la dépression chez l'animal (Steiger, 2007, Bao et al., 2008). En condition normale, ACTH et CRH inhibent le sommeil lent et augmentent le sommeil paradoxal (Gillin et al., 1974, Holsboer et al., 1988, Fehm et al., 1993, Tsuchiyama et al., 1995, Steiger, 2007). L'administration de cortisol chez des sujets sains induit une augmentation de sommeil à ondes lentes et une diminution du sommeil paradoxal (Born et al., 1991, Friess et al., 1994, Friess et al., 2004). Chez l'animal, l'injection intracérébroventriculaire de CRH, ou sa surexpression, diminue le sommeil à ondes lentes, favorise l'éveil et le sommeil paradoxal (Ehlers et al., 1986, Opp et al., 1989, Marrosu et al., 1990, Gonzalez and Valatx, 1997, 1998, Kimura et al., 2010). A l'inverse, une sécrétion réduite de CRH chez le rat diminue l'éveil et augmente le sommeil à ondes lentes (Opp, 1997). Egalement, l'administration d'oligonucléotides antisens du CRH ou l'administration d'antagonistes du récepteur de type 1 du CRH (R121919) diminuent l'éveil et le sommeil paradoxal et favorise le sommeil à ondes lentes (Chang and Opp, 2004, Held et al., 2004).

Le sommeil, finement régulé par les constituants neurohormonaux de l'axe HPA, est diversement associé aux différents sous-types dépressifs (Holsboer et al., 1988, Steiger, 2002, Antonijevic, 2008, Fenzl et al., 2011). Ainsi, la dépression mélancolique et le syndrome de Cushing, marqués par une augmentation de la sécrétion de CRH couplée à une altération du rétrocontrôle négatif de l'axe HPA, présentent une diminution de sommeil lent, une diminution de la latence d'apparition du sommeil paradoxal et une augmentation de la densité de sommeil paradoxal (Shipley et al., 1992, Gold and Chrousos, 2002). A l'inverse, des patients dépressifs atypiques présentant une activité réduite de l'axe HPA expriment très souvent une hypersomnie (Parker et al., 2002) tandis que le sommeil lent et le sommeil paradoxal ne semblent pas être altérés (Antonijevic, 2008).

5. Influences de l'axe HPA

a) L'horloge circadienne et le système nerveux autonome

Le rythme sécrétoire des glucocorticoïdes est sous la dépendance de l'horloge circadienne et plus particulièrement des NSC l'hypothalamus (Dickmeis, 2009, Son et al., 2011, Kalsbeek et al., 2012). Des expériences de lésions des NSC ont démontré la perte du rythme circadien d'ACTH et de corticostérone plasmatique chez le rat (Moore and Eichler, 1972, Abe et al., 1979) ainsi que leur augmentation (Buijs et al., 1993), démontrant l'effet inhibiteur de l'horloge sur l'axe. Cet effet inhibiteur a été attribué aux neurones des NSC produisant l'AVP puisque l'injection de cette dernière au sein des PVN et du noyau dorsomédial de l'hypothalamus (DMH) mime les effets arythmiques consécutifs à la lésion des NSC (Kalsbeek et al., 1992) et l'administration d'antagonistes de la voie de l'AVP augmente les concentrations des glucocorticoïdes

circulants (Kalsbeek et al., 1996b, Kalsbeek et al., 1996c). De plus, le rythme sécrétoire des glucocorticoïdes est sous la dépendance du rythme circadien, puisqu'en condition d'isolement temporel, sa rythmicité persiste. Bien qu'il semble exister une forte influence de l'hypothalamus (oscilateur principal), le rythme sécrétoire des glucocorticoïdes ne semble pas s'expliquer uniquement par le contrôle des NSC. En effet, une littérature abondante démontre l'existence d'horloges périphériques notamment au niveau surrénalien induisant la variation de sécrétion en glucocorticoïdes et influençant l'horloge (Kiehl et al., 2010). Egalement, il semblerait que ce rythme soit gouverné par d'autres influences puisque l'augmentation de glucocorticoïdes au cours de la journée ne semble pas coïncider avec l'augmentation d'ACTH (Oster et al., 2006), démontrant une activité régulatrice additionnelle. En effet, le rythme sécrétoire des glucocorticoïdes persiste lorsque le rythme d'ACTH est perturbé chez des rats hypophysectomisés (Meier, 1976) ou suite à l'administration de dexaméthasone chez le singe (Torres-Farfan et al., 2008), démontrant que la rythmicité de sécrétion des glucocorticoïdes ne dépend pas uniquement de la libération d'ACTH. En effet, la dénervation des glandes surrénales chez l'animal hypophysectomisé induit la perte totale de rythmicité sécrétoire en glucocorticoïdes (Ottenweller and Meier, 1982), dont l'explication s'explique dans l'influence photique initiée par les neurones des PVN et médiée par les neurones sympathiques préganglionnaires de la zone intermédiolatérale (IML) qui innervent les glandes surrénales via le nerf splanchnique (Nijima et al., 1993, Buijs et al., 1999, Ishida et al., 2005).

b) L'hippocampe

Dans la dépression, une diminution du volume hippocampique a été rapportée (Colla et al., 2007). Les signes cliniques de la pathologie ainsi que les dysfonctions mnésiques sont inversement corrélées à cette diminution hippocampique (Hickie et al., 2005). Toutefois, cette hypoplasie reste précoce dans l'évolution de la pathologie dépressive et il n'est pas encore établi s'il s'agit de cause ou de conséquence (Sierksma et al., 2010). Enfin, de par l'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes, l'hippocampe est sous l'influence des variations de stress et des concentrations de cortisol pouvant ainsi influencer sur les processus neurogéniques.

c) L'amygdale

L'amygdale est en étroite relation avec l'axe HPA et plus particulièrement avec l'hypothalamus puisqu'elle participe à l'activation de l'axe HPA en condition de stress et de peur (Rodrigues et al., 2009). Il semblerait que le volume amygdalien varie selon les conditions pathologiques. Toutefois, les résultats restent discordants puisque dans certains cas une augmentation (van Eijndhoven et al., 2009) ou une diminution (Kronenberg et al., 2009) a été rapportée. Un métabolisme glucidique élevé au sein de l'amygdale, reflet de l'activité cellulaire, a été rapporté chez des patients dépressifs, et est corrélé aux effets négatifs des glucocorticoïdes et à la sévérité des symptômes (Drevets et al., 2002).

d) Le système sérotoninergique

Le système sérotoninergique module l'axe HPA en stimulant la libération d'ACTH puis de cortisol vraisemblablement *via* les récepteurs post-synaptiques 5-HT_{2A}, 5-HT_{1A} exprimés sur les PVN (Pan and Gilbert, 1992, Van de Kar et al., 2001). Les afférences sérotoninergiques innervant la zone péri-PVN suggèrent que l'influence sérotoninergique de l'axe HPA passerait par l'interaction avec les neurones GABAergiques de la zone péri-PVN (Sawchenko et al., 1983). Egalement, au-delà de son action directe sur les PVN, le système sérotoninergique influence indirectement la réponse au stress et l'activité de l'axe HPA puisqu'il innerve abondamment les structures corticolimbiques telles que le cortex préfrontal, l'amygdale et l'hippocampe (Lowry, 2002).

C. Modélisation animale de la pathologie dépressive

1. Définition d'un modèle animal de dépression

La modélisation animale est nécessaire pour saisir les divers aspects de la pathologie humaine (changements cellulaires, physiologiques, comportementaux, dynamique des effets thérapeutiques). La création et la validation de modèles animaux en psychiatrie reste difficile en raison de la difficulté à modéliser certains symptômes (pensées négatives, suicide). Bien que la modélisation animale dispose de ses détracteurs, elle est toutefois indispensable dans l'étude des troubles anxio/dépressifs puisque non modélisable *in vitro*. Plusieurs critères définissent un bon modèle animal de pathologie (Willner et al., 1993) : les modèles doivent répondre à une validité de face (isomorphisme), une validité prédictive (corrélation pharmacologique) et une validité de construction (homologie et similitude dans les mécanismes neurobiologiques entre l'Homme et l'animal). L'idéal pour établir un modèle animal de la pathologie humaine serait d'avoir comme fondement des causes et des symptômes identiques, et répondant aux mêmes traitements. Les différentes approches de modélisation animale en neuropsychopharmacologie peuvent être regroupées par approche génétique, pharmacologique, comportementale ou par lésion. Pour chaque approche, différentes méthodes d'études sont proposées, présentant chacune des atouts et des limites (Tableau 2).

General approach	Specific method	Strengths	Weaknesses
Genetics	Selective breeding	Focus on phenotypes of interest	May produce a phenocopy of human disorder
	Random mutation and screening	Focus on phenotypes of interest	May produce a phenocopy of human disorder
	Transgenic animals (for example, knockouts, knockins, overexpression)	Recapitulates genetic abnormality in human disorder; focus on gene of interest	Variable penetrance of genetic abnormality in rodents Human relevance of phenotype may be difficult to establish
	Virally mediated gene delivery to brain	Spatial and temporal control over genetic change; focus on gene of interest	Does not recapitulate genetic cause of human disorder
Pharmacological	Administration of neurotransmitter agonist or antagonist	Temporal and some spatial (with intracranial delivery) control; focus on neurotransmitter system of interest	Lack of evidence that common mental disorders involve selective lesions of a single neurotransmitter system
Environmental	Chronic social stress (adult or during development)	May recapitulate risk factors in humans	Lack of specificity for a given human disorder
	Chronic physical stress	Easy to administer	Lack of construct validity for most human disorders
Electrical stimulation and lesions	Brain stimulation, including optogenetic approaches	Spatial and temporal control over neural circuit function; may recapitulate some findings in humans with DBS	Current limitations in knowledge of neural circuit abnormalities in human disorder
	Anatomical lesions	May produce behavioral abnormalities reminiscent of human disorder	Lack of evidence for anatomical lesions as cause of human disorder

Tableau 2 : Différentes approches dans la construction d'un modèle animal en neuropsychiatrie (Nestler and Hyman, 2010)

Seules les différentes méthodes d'induction du phénotype d'anxiété/dépression seront décrites dans cette partie. La description des troubles du sommeil présents dans ces différents modèles sera présentée au sein du chapitre 3.

2. Modèles de dépression issus de sélection d'élevage

Un certain nombre de lignées animales ont été développées par sélection d'élevage pour modéliser la dépression. Pour exemples, la lignée de rats sensibles Flinders (Flinders Sensitive Line, FSL), initialement élevée pour son hypersensibilité cholinergique présente également des traits de dépression ([Overstreet, 1993](#)). Les rats Wistar Kyoto (WKY) présentent une hyper-réactivité au stress et expriment des traits dépressogènes dans divers paradigmes comportementaux associés à une élévation des taux plasmatiques d'ACTH et de corticostérone ([Solberg et al., 2001](#)). De plus, la lignée de rats « Roman High Avoidance » exprime également un comportement dépressif ([Steimer et al., 2007](#)). Chez la souris, une lignée (helplessness ou H/ROUEN) a particulièrement été identifiée pour sa résignation dans divers tests comportementaux prédictifs d'une activité anxiogénique/dépressive ([El Yacoubi et al., 2003](#)). Des souris sélectionnées pour leur forte réponse au stress présentent un comportement d'anxiété/dépression : « high reactivity breeding line » ([Touma et al., 2009](#)), « high HPA reactivity » ([Fenzl et al., 2011](#)) et « high anxiety-related behavior » ([Jakubcakova et al., 2012](#)).

3. Modèles de dépression issus de constructions génétiques

De nombreux modèles génétiquement modifiés ont été élaborés en ciblant les transporteurs des monoamines, les récepteurs ou les messagers neurohormonaux de l'axe HPA. Nous nous focaliserons ici sur quelques exemples de lignées de souris génétiquement modifiées ciblant les récepteurs aux glucocorticoïdes. Parmi elles sont retrouvées les souris $GR^{-/-}$ présentant un haut niveau d'ACTH et de corticostérone mais dont seule une fraction minime est viable à l'âge adulte pour cause d'altération de développement pulmonaire ([Cole et al., 1995](#), [Cole et al., 2001](#)). Les souris GR^{dim} [mutation ponctuelle sur le domaine de dimérisation (exon 4) des récepteurs des glucocorticoïdes], présentent un taux élevé de corticostérone. Ces souris bien que présentant des déficits de mémoire spatiale ([Oitzl et al., 2001](#)) n'ont jamais été testées du point de vue comportemental ([Reichardt et al., 2000](#)). Des souris partiellement inactivées pour le gène codant pour le récepteur des glucocorticoïdes au sein du système nerveux central ont été spécifiquement développées pour augmenter la survie à l'âge adulte. Parmi elles sont retrouvées les souris $GR^{+/-}$ ([Tronche et al., 1998](#)), GR^{NesCre} ([Tronche et al., 1999](#)) et les souris $GR-i$ générées à partir d'injection d'ARN antisens ([Pepin et al., 1992](#)). Il semblerait que le phénotype anxio/dépressif et l'activation de l'axe HPA ne se révèle qu'en conditions stressantes comme suite aux paradigmes de stress modéré imprédictible et de résignation apprise puisqu'en condition basale ces lignées présentent un phénotype d'anxiété et de dépression inférieur aux contrôles ([Montkowski et al., 1995](#), [Tronche et al., 1999](#)). Ces modèles, peuvent se rapprocher de ce qu'on connaît chez les patients puisqu'en conditions normales chez

ceux-ci, l'altération de l'axe HPA n'est pas systématique, mais le devient uniquement en conditions stressantes. Enfin, des souris invalidées (FBGR-KO) et surexprimant (GRov) les récepteurs des glucocorticoïdes spécifiquement dans le cerveau antérieur présentent un phénotype d'anxiété/dépression à l'état basal qui est corrigé par un traitement chronique d'antidépresseur tricyclique (imipramine) (Boyle et al., 2005).

4. Modèles de dépression issus de lésions

La bulbectomie olfactive constitue une méthode permettant d'établir un modèle animal au phénotype dépressif marqué de changements comportementaux, endocriniens, immunitaires et des systèmes de neurotransmetteurs (Marcilhac et al., 1997, Song and Leonard, 2005). Celle-ci est reproductible chez la souris (Marcilhac et al., 1997), le hamster (Pieper and Lobocki, 1991) ou le microcèbe (Perret et al., 2003). Bien que cette technique soit mentionnée ici, sa validité de construction reste toutefois éloignée de la pathologie humaine.

5. Modèles induits par des substances pharmacologiques

Les premiers modèles animaux de la pathologie dépressive étaient obtenus grâce à l'administration d'agents pharmacologiques. Parmi eux, sont retrouvées la réserpine (Goodwin and Bunney, 1971) et l'oxotrémorine (Frances et al., 1980). S'en sont suivis différents modèles tel celui utilisant un prétraitement à la clomipramine responsable d'un phénotype dépressif à l'âge adulte chez le rat associé à des changements du rythme circadien de sécrétion de corticostérone et pouvant être rectifié par un traitement chronique de fluoxétine à l'âge adulte (Bonilla-Jaime et al., 2010). Egalement, il a été rapporté qu'un traitement néonatal chronique à l'escitalopram est capable de générer un syndrome dépressif persistant chez la souris (Popa et al., 2008) comme retrouvé chez l'Homme (Maciag et al., 2006).

6. Modèles fondés sur l'interaction sociale

Chez l'Homme, la grande majorité des facteurs stressants trouvent une origine sociale (Brown and Prudo, 1981). C'est pourquoi, différents modèles animaux ont été développés sur ce postulat. Il existe plusieurs modélisations possibles chez les rongeurs (Miczek et al., 2008) dont la défaite sociale et la séparation maternelle en font partie. Quel que soit le modèle d'interaction sociale considéré, l'axe HPA en est très souvent altéré bien que les conséquences comportementales semblent être plus aléatoires.

a) La défaite sociale

La défaite sociale repose sur l'intrusion et la confrontation entre deux rongeurs mâles, souris ou rat (Berton et al., 2006, Tsankova et al., 2006, Krishnan et al., 2007). Un mâle est introduit dans le territoire d'un autre mâle agressif et l'intrus est rapidement attaqué et battu par le résident qui protège son territoire. Afin de promouvoir le conflit, le résident est choisi pour sa taille et son haut niveau d'agressivité

(Buwalda et al., 2005). Le nombre et la durée des combats sont mesurés durant quelques minutes (<10 min). Puis, ceux-ci sont séparés par une cloison en plastique transparente, perméable aux odeurs et aux sons durant 24 heures. Pendant plusieurs jours, l'animal étudié est quotidiennement exposé à un nouvel agresseur (Berton et al., 2006, Krishnan et al., 2007). Cette procédure permet d'établir une anhédonie (Von Frijtag et al., 2000) et des perturbations endocriniennes, physiologiques et neurobiologiques telles que celles observées chez l'Homme (Buwalda et al., 2005). Suite à cette procédure, l'administration chronique de clomipramine (Fuchs et al., 1996), d'imipramine et de fluoxétine (Berton et al., 2006, Krishnan et al., 2007) permet de prévenir des effets induits par ce modèle (Cryan and Slattery, 2007). L'inconvénient de ce modèle est le délai d'au moins trois semaines afin de générer un comportement dépressif puisqu'une exposition à court terme n'induit qu'un phénotype anxieux. Par ailleurs, cette procédure n'est valable que chez les mâles car reposant sur l'instinct de dominance territoriale plus intense que chez les femelles (Bjorkqvist, 2001).

b) La séparation maternelle

Ce modèle repose sur une séparation mère/nouveaux-nés quotidienne de 3-4h entre la première et la troisième semaine post-natale. Elle a pour conséquence de générer chez la progéniture une privation de soins maternels nécessaire au développement physique et émotionnel et chez la mère un comportement inadapté. Non seulement cette procédure induit un phénotype d'anxiété/dépression (Finamore and Port, 2000) mais également induit des modifications de l'axe HPA et des systèmes monoaminergiques (Dent et al., 2001). Ce modèle est particulièrement intéressant pour l'étude à l'âge adulte de l'impact d'événements stressants réalisés en début de vie. En effet, le léchage et le toilettage maternel influe sur la méthylation du promoteur du gène codant pour les récepteurs aux glucocorticoïdes et vraisemblablement sur l'activité de l'axe HPA et le phénotype dépressif de la descendance (Weaver et al., 2004). Ainsi, il a été proposé une hypersensibilité des récepteurs aux glucocorticoïdes et une réduction des fonctions de l'hippocampe dans la réponse des effets d'un stress à l'âge adulte (Mirescu et al., 2004).

7. Modèles résultant d'un stress

a) Stress prénatal

Le stress prénatal, effectué chez la rate gestante par trois séances quotidiennes de 45 min de contention dans des tubes en plastiques cylindriques fortement éclairés, induit chez la descendance une variété de changements comportementaux, biochimiques et moléculaires observés à l'âge adulte. En ce sens, il est utilisé pour modéliser les différents aspects de la dépression (Maccari and Morley-Fletcher, 2007). Le stress prénatal induit un déficit hédonique, une plus grande résignation en conditions appropriées ainsi qu'un décalage de phase du rythme circadien de sécrétion de corticostérone (Weinstock, 2001). Cette procédure, générant un état dépressif et des altérations du sommeil, peut être corrigée par l'administration d'antidépresseurs classiques (Marrocco et al., 2014) et innovants (Mairesse et al., 2012).

b) Résignation apprise

Des épisodes dépressifs peuvent survenir chez l'Homme suite à des événements stressants au cours de la vie. Dans cette perspective, des stress peuvent être appliqués aux rongeurs. Le modèle le plus utilisé est celui de la résignation apprise. Ce modèle consiste à faire subir à l'animal des chocs électriques imprédictibles (Seligman and Maier, 1967, Willner, 1984, Hitzemann, 2000, O'Neil and Moore, 2003) au niveau de la queue (Drugan et al., 1997, Grahn et al., 2000) ou au niveau des pattes dans des cages appropriées (Chourbaji et al., 2005, Hajszan et al., 2009). Le comportement de résignation est évalué dans un contexte d'échappement et peut survenir dès 1 à 7 jours d'expositions aux chocs (Nestler et al., 2002). Ces animaux présentent des altérations du poids et du comportement sexuel (Dess et al., 1988) ainsi que des taux élevés de corticostérone et de CRH (Greenberg et al., 1989). Cependant, ce modèle ne permet pas d'établir de symptômes dépressifs suite à l'arrêt des chocs (Cryan et al., 2002). Enfin, il existe une variabilité de réalisation des procédures au sein des laboratoires.

c) Stress chronique modéré et imprédictible

De l'observation que la répétition d'un unique et même stress peut générer un comportement d'adaptation chez l'animal, est née l'idée de réaliser diverses procédures légèrement stressantes, durant 3 à 4 semaines, dans un ordre aléatoire, rendant la prédictibilité du protocole impossible à anticiper par l'animal (Griebel et al., 2002, Ducottet et al., 2003, Willner, 2005). Ces stresseurs comprennent des périodes sans eau ni nourriture, des variations des périodes de lumière/obscurité, des changements de partenaires dans la cage de vie, des diminutions légères de température, l'humidification de la litière, l'inclinaison de la cage. Ceci engendre diminution de la consommation de saccharose (Pothion et al., 2004), une dégradation de l'état du pelage (Mineur et al., 2003). L'avantage de cette procédure est sa pérennisation dans le temps jusqu'à plusieurs semaines l'après arrêt du protocole. Comme chez l'Homme, cette procédure engendre une diminution du comportement exploratoire, sexuel, agressif et de l'activité locomotrice mais ne semble pas générer d'état anxieux (Mitchell and Redfern, 2005, Willner, 2005). Ces observations comportementales telle que la préférence de saccharose, reflétant l'anhedonie, peut être corrigée par l'administration chronique d'antidépresseurs (Willner, 2005). Cette procédure est la plus proche en termes de contexte environnemental de ce qui est observé chez l'Homme dans l'établissement de la dépression majeure. Cependant, cette procédure dispose de certains inconvénients tels que la réalisation du protocole (long et contraignant) et la diversité protocolaire entre laboratoires due aux divers stresseurs et à leur séquence.

8. Modèle d'administration chronique de corticostérone

Les stress sociaux ou le stress chronique induisent des perturbations de l'axe HPA qui se matérialisent par une augmentation des concentrations plasmatiques en glucocorticoïdes (corticostérone pour l'espèce murine). Le modèle fondé sur l'augmentation des concentrations en glucocorticoïdes par

l'apport de corticostérone exogène (CORT) soit par injection sous-cutanée, pompe osmotique ou plus simplement par l'eau de boisson ou dans la nourriture, permet d'étudier directement l'influence des glucocorticoïdes sur le développement des troubles anxio/dépressifs. La littérature indique un grand nombre d'études sur les effets de l'administration de CORT dans divers paradigmes comportementaux associés à la dépression (Tableau 3). L'administration répétée de CORT (20 mg/kg, 10 jours, s.c.) chez le rat inhibe le comportement sexuel chez les mâles (Gorzalka et al., 2001), diminue de la prise de saccharose (Gorzalka et al., 2003, Gourley et al., 2008a) et diminue la réponse à un renforcement alimentaire (Gourley et al., 2008a) ainsi que la durée de toilettage chez l'animal (David et al., 2009). Tous ces paramètres sont indicateurs d'une anhédonie. En plus, il apparaît que les animaux développent un phénotype anxio/dépressif à travers l'évaluation comportementale dans le labyrinthe en croix surélevé (EPM) (Pego et al., 2008, Li et al., 2009), le « light/dark box » (Murray et al., 2008), les tests de comportements échappatoires ou encore dans le novelty suppressed feeding (NSF) ou test de l'hypophagie induite par la nouveauté et l'open field (OF) (Gregus et al., 2005, David et al., 2009). L'apparition de la dépression sans phénotype anxieux est rarement référencée chez les patients (Mineka et al., 1998), ce qui renforce l'intérêt des résultats obtenus dans ce modèle. D'autres paramètres physiologiques indicateurs de la dépression sont également altérés, notamment la dérégulation des fonctions l'axe HPA, la prise de poids et l'atrophie des glandes surrénales (Gourley et al., 2008a, Murray et al., 2008). Cependant, de réelles données relatives aux concentrations des constituants neurochimiques de l'axe HPA restent à ce jour non renseignées. Par ailleurs, la majorité des comportements induits par ce modèle est corrigée par l'administration chronique d'antidépresseurs (Ago et al., 2008, David et al., 2009, Rainer et al., 2011), supportant la validité prédictive de ce modèle préclinique de l'anxiété/dépression humaine. Egalement, l'administration chronique (2 semaines) d'aldostérone (2 µg/100g/j, mini pompe osmotique) chez le rat génère un phénotype d'anxiété (Hlavacova and Jezova, 2008). Suite à un stress chronique, l'administration d'antagonistes des récepteurs MRs tels que le spironolactone, le RU28318 ou le RU486 (mifepristone) procurent un effet anxiolytique/antidépresseur (Young et al., 2004a), antipsychotiques (DeBattista et al., 2006, Flores et al., 2006), diminuent la cortisolémie (van Haarst et al., 1997) et corrigent le déficit en neurogénèse induit par un traitement chronique de glucocorticoïdes (Mayer et al., 2006, Oomen et al., 2007). Ces résultats indiquent que le blocage de ces récepteurs peut contrer les effets des glucocorticoïdes sur la neurogénèse. De plus, l'invalidation génique des MRs chez la souris par la technique du knockout induit également un phénotype d'anxiété (Kellner and Wiedemann, 2008) tandis que leur surexpression génère un effet anxiolytique (Rozeboom et al., 2007, Mitra et al., 2009), supportant le fait que le phénotype d'anxiété soit médié par les récepteurs glucocorticoïdes. Cependant, il semblerait que non seulement l'augmentation mais également l'altération (blocage) des récepteurs glucocorticoïdes par l'injection de RU486 dans le gyrus dentelé de l'hippocampe induisent un phénotype dépressif plutôt que de le corriger (Papalos et al., 1993). Ces études démontrent que la réponse comportementale associée à l'anxiété et le contrôle inhibiteur exercé par l'hippocampe sur l'axe HPA semblent dépendants des MRs.

Enfin, il faut garder à l'esprit que toute modélisation animale d'une pathologie psychiatrique humaine possède ses limites. En effet, le modèle animal fondé sur l'administration chronique de corticostérone est un modèle pharmacologique dont les altérations sont corrigées uniquement par un traitement antidépresseur chronique. Ce modèle est facile à mettre en œuvre et reproductible entre laboratoires. Cependant, il ne constitue pas une simulation « réaliste » de la pathologie humaine et rend peu compte des phénomènes environnementaux, (épi)génétiques qui seraient à l'origine des épisodes anxio/dépressifs. Toutefois, il permet de reproduire certaines altérations comportementales et neurobiologiques semblables à celles observées dans la pathologie humaine. En outre, ce parallèle se poursuit dans la réponse aux traitements antidépresseurs.

Enfin, il existe de nombreux animaux présentant des troubles du sommeil associé à un contexte d'anxiété/dépression. Certains d'entre eux seront détaillés au sein du chapitre 3 dans la section « Modèles animaux d'anxiété/dépression avec troubles du sommeil ».

Symptôme	Chez l'homme	Références	Chez l'animal	CORT	Méthode administ.	Espèce/sexe	Références			
Dépression	Humeur dépressive	American Psychiatric Association (2001)	1Immobilité dans le FST	40 kg/kg; 26 jours	injection s.c.	Rat SD, F	Brummelte et coll. (2006)			
	Diminution d'énergie	Buchwald et Rudick-Davis (1993)		40 kg/kg; 21 jours	injection s.c.	LE rat, M	Gregus et coll. (2005)			
				20 kg/kg; 20 jours	injection s.c.	LE rat, M&F	Hill et coll. (2003)			
				10-40 kg/kg; 21 jours	injection s.c.	LE rat, M	Johnson et coll. (2006)			
				40 kg/kg; 21 jours	injection s.c.	LE rat, M&F	Kalynchuk et coll. (2004)			
				40 kg/kg; 21 jours	injection s.c.	LE rat, M	Marks et coll. (2009)			
				20 kg/kg; 3 et 5 semaines	injection s.c.	C57BL/6 N souris, M	Zhuo et coll. (2008b,c)			
				35 µg/ml; 4 semaines	Eau de boisson	C57BL/6Ntae souris; M	David et coll. (2009)			
				25 or 100 µg/ml; 14 jours	Eau de boisson	C57BL/6 souris; M	Gourley et coll. (2008a)			
	Sentiments d'inutilité et de désespoir	Nemeroff (1998) Nestler et coll. (2002a)		40 kg/kg; 7-28 jours	s.c. pompe	CD1 souris M	Murray et coll. (2008)			
35 µg/ml; 4 Semaines			Eau de boisson	C57BL/6Ntae souris M	David et coll. (2009)					
	Anhédonie (perte d'intérêt et de plaisir)	American Psychiatric Association (2001) Buchwald et Rudick-Davis (1993) Nemeroff (1998) Nestler et coll. (2002a)	↓Préférence Sucrose ↓Réponse à la récompense ↓Comportement sexuel	50 kg/kg; 14 jours	injection s.c.	LE rat, M	Gorzałka et coll. (2003)			
				35 µg/ml; 4 semaines	Eau de boisson	C57BL/6Ntae Souris; M	David et coll. (2009)			
				25 µg/ml; 14 jours	Eau de boisson	C57BL/6 Souris; M	Gourley et coll. (2008a)			
				25 µg/ml; 14 jours	Eau de boisson	C57BL/6 J Souris; M	Gourley et coll. (2008a,b)			
				20 kg/kg; 14 jours	injection s.c.	LE rat, M	Gorzałka et coll. (1999)			
				20 kg/kg; 10 jours	injection s.c.	LE rat, M	Gorzałka et coll. (2001)			
				50 kg/kg; 10 jours	injection s.c.	Rat W; M	Gorzałka et Hanson (1998)			
				Altérations du poids	American Psychiatric Association (2001) Buchwald et Rudick-Davis (1993) Nestler et coll. (2002a)	↓Gain de poids	40 kg/kg; 26 jours	injection s.c.	Rat SD, F Dams	Brummelte et coll. (2006)
							26.8 kg/kg; 21 or 56 jours	injection s.c.	Rat SD, M	Coburn-Litvak et coll. (2003)
							40 kg/kg; 21 jours	injection s.c.	LE rat, M	Gregus et coll. (2005)
40 kg/kg; 21 jours	injection s.c.	LE rat, M	Johnson et coll. (2006)							
25 mg/kg; 4 semaines	injection s.c.	Rat W; M	Pego et coll. (2008)							
35 µg/ml; 4 semaines	Eau de boisson	C57BL/6Ntae Souris; M	David et coll. (2009)							
100 mg/65.2 mg; 7 jours	Implantation pompe s.c.	LH rat; M	Bush et coll. (2003)							
35% implant.	Implantation pompe s.c.	Rat W; M	Meijer et coll. (1997)							
Anxiété	Comorbidité avec des troubles anxieux	Hirschfeld (2001) Kessler et coll. (1996)	↑Comportement défensif				injection s.c.	LE rat, M	Kalynchuk et coll. (2004)	
			↓Temps dans les bras ouverts EPM				injection s.c.	Rat SD, M	Lee et coll. (2009)	
			↓Temps dans le centre de l'OF	25 mg/kg; 4 semaines	injection s.c.	Rat W; M	Pego et coll. (2008)			
				15or30µg; 5 jours	Implantation pompe s.c.	Fischer 344 rat; M	Myers et coll. (2007)			
				30 µg; 7 jours	Implantation pompe s.c.	Rat W; M	Shepard et coll. (2000)			
				5 or 20 mg/kg; 25 jours	injection s.c.	Rat W; M	Skorzevska et coll. (2006)			
				35 µg/ml; 4 semaines	Eau de boisson	C57BL/6Ntae Souris; M	David et coll. (2009)			
			↑Comportement échappatoire	4-35 mg/kg; 3 jours	?	?	Stone et coll. (1988)			
			↑Freezing dans le CFC	5 or 20 mg/kg; 25 jours	injection s.c.	Rat W; M	Skorzevska et coll. (2006)			
			↑Latence à se nourrir dans le NSF	5 mg/kg; 5.5 jours	injection s.c.	Rat SD; M	Thompson et coll. (2004)			
400 µg/ml; 21 jours	Eau de boisson	Rat SD; M		Conrad et coll. (2004)						
35 µg/ml; 4 semaines	Eau de boisson	C57BL/6Ntae Souris; M		David et coll. (2009)						
	↑Temps passé dans la zone éclairée du LD		40 mg/kg; 21-28 jours	Implantation pompe s.c.	CD1 souris; M	Murray et coll. (2008)				

Tableau 3 : Similarité des conséquences de l'administration de CORT et manifestations humaines de la dépression
(Extrait de la thèse du Dr Q.Rainer, d'après (Stern et Kalynchuk, 2010))

D. Traitements des épisodes dépressifs

Le traitement des épisodes dépressifs a pour objectif la rémission des symptômes en réduisant les complications évolutives (figure 10). La prise en charge thérapeutique s'effectue en prenant compte de l'intensité de la pathologie, les phases de réponse, de rémission, de rechute, de rétablissement ou de récurrence. Une médication par antidépresseur est mise en place pour les formes modérées à sévères. Le choix d'un antidépresseur sera orienté selon les antécédents du patient, l'efficacité et les effets pharmacologiques recherchés, la tolérance, la toxicité, les propriétés collatérales sédatives ou stimulantes et la présence de comorbidités psychiatriques. La dose sera ajustée jusqu'à la dose efficace, évaluée selon l'importance et la qualité de la réponse. Bien qu'il n'existe pas de différence d'efficacité clinique démontrée entre les différents types d'antidépresseurs, des profils d'effets secondaires différents peuvent orienter le choix du traitement. Dans le cas d'épisodes dépressifs modérés à sévères, la première intention s'orientera vers un inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de recapture de sérotonine et noradrénaline (IRSNA) ou un antidépresseur appartenant à la classe dite des « autres antidépresseurs » (mirtazapine, miansérine, tianeptine) en raison de leur meilleure tolérance et maniabilité. Dans le cas de dépressions sévères résistantes à toutes stratégies thérapeutiques, le recours à l'électroconvulsivothérapie, à la stimulation cérébrale profonde ou la stimulation du nerf vague constituent des alternatives efficaces (Kosel and Berney, 2012, Howland, 2014). Dans la dépression caractérisée, le traitement de consolidation à privilégier est le médicament qui a permis d'obtenir la rémission symptomatique tout en maintenant les mêmes posologies. Le traitement de maintien a pour but d'éviter les récurrences. Lors d'un épisode de rechute ou de récurrences il est recommandé de choisir un antidépresseur qui s'est avéré efficace et bien toléré dans le passé chez ce patient. (Recommandations AFSSAPS – 2006).

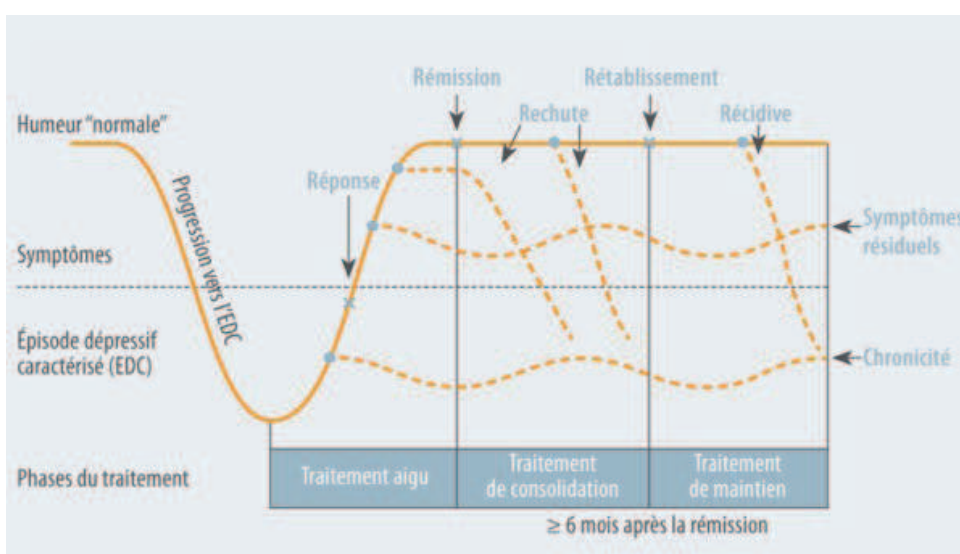


Figure 10 : Prise en charge thérapeutique d'un épisode dépressif caractérisé.

1. Classification des antidépresseurs

En accord avec la théorie monoaminergique et afin de restaurer les concentrations monoaminergiques au sein du SNC, différentes classes d'antidépresseurs ont été développées selon leur sélectivité vis-à-vis des transporteurs de recapture monoaminergiques. Sur la base du mécanisme d'action centrale, les antidépresseurs peuvent être classés en six catégories selon la modulation de la transmission monoaminergique qu'ils affectent et leur affinité pour les transporteurs de recapture des monoamines :

- les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS)
- les inhibiteurs sélectifs de recapture de la noradrénaline (IRN)
- les inhibiteurs mixtes de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)
- les inhibiteurs de recapture de la noradrénaline et de la dopamine (IRND)
- Les inhibiteurs sélectifs ou non de la monoamine oxydase (IMAO)
- les antidépresseurs innovants à action mélatoninergique et sérotoninergique (ex. agomélatine)
- les antidépresseurs à action multimodale (ex. vortioxétine).

Il existe également des molécules douées de propriétés anxiolytiques/antidépresseurs au mécanisme d'action distinct des précédents, fondé sur l'activation de certains sous-types de récepteurs. Par exemple, la mirtazapine est un antagoniste des récepteurs adrénergiques α_2 tandis que la buspironne (anxiolytique) est un agoniste 5-HT_{1A}.

Il ne sera détaillé au sein de cette thèse que les mécanismes des ISRS, représenté par la fluoxétine, et innovant à action conjointe sur le système sérotoninergique et mélatoninergique, représenté par l'agomélatine, en raison de leur utilisation dans l'étude de correction des troubles du sommeil dans notre modèle animal d'anxiété/dépression.

2. Le transporteur de la sérotonine

L'existence du transporteur de la sérotonine (SERT) a été démontrée pour la première fois sur la membrane plasmique des plaquettes sanguines (Hughes and Brodie, 1959). Sa structure comporte 12 segments transmembranaires constitués de 25 acides aminés hydrophobes chacun et d'une boucle extracellulaire comportant des sites de N-glycosylation. Des sites de phosphorylation par les protéines kinases A et C, pouvant entraîner des modifications de l'affinité pour la 5-HT et de l'activité du SERT, ont été mis en évidence au sein de sa séquence (Torres et al., 2003). La fixation de la 5-HT sur son transporteur nécessite un co-transport de sodium et de chlore, établissant un complexe quaternaire. Ce complexe établi, le SERT change de conformation et permet à la 5-HT, au sodium et au chlore d'être transloqués de l'extérieur (synapse) vers l'intérieur du neurone. Une fois intégrés dans la partie présynaptique du neurone, la 5-HT, le sodium et le chlore se dissocient tandis que du potassium intracellulaire est transloqué de l'intérieur vers l'extérieur du neurone puis se dissocie du transporteur. Cette recapture de la sérotonine par

le SERT constitue un co-transport actif faisant intervenir une pompe Na^+/K^+ APTase. Le transporteur de la sérotonine se retrouve de façon minoritaire au sein des structures cérébrales riches en terminaisons neuronales sérotoninergiques (Aghajanian and Bloom, 1967) mais surtout sur la membrane plasmique des neurones sérotoninergiques, des varicosités, des corps cellulaires des noyaux du raphé et des fibres axonales sérotoninergiques (Zhou et al., 1998). Le transporteur SERT humain dispose d'une affinité élevée ($K_m=460$ nM) pour la 5-HT (Barker and Blakely, 1996). Il constitue une cible de choix des antidépresseurs ISRS, notamment de la fluoxétine. Le gène codant le SERT, *SLC6A4*, peut être sujet à de multiples polymorphismes en 5' (5-HTTLPR, rs25531, rs25532), au niveau intronique (STin2), exonique (SERT I425V, I425L, G56A) et en région 3' (Murphy and Moya, 2011). L'allèle court (ou « s » pour short) du polymorphisme 5-HTTLPR diminue l'expression du SERT, augmenterait la susceptibilité de développer un épisode dépressif suite à des événements de vie difficiles et serait associé à une plus faible réponse aux antidépresseurs chez l'Homme (Mrazek et al., 2009, Caspi et al., 2010, Daray et al., 2010, Taylor et al., 2010) et le rongeur (Guiard et al., 2012).

3. Les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS)

a) Mécanisme d'action

L'inhibition de recapture de la 5-HT par un antidépresseur résulte d'une liaison compétitive de haute affinité de l'ISRS avec un unique site du transporteur, bloquant la liaison de la 5-HT sur son site de reconnaissance (Olivier et al., 2000, Perona et al., 2008). Bien que les antidépresseurs induisent un blocage rapide du SERT *in vitro*, ils n'entraînent des effets antidépresseurs *in vivo* qu'après une administration chronique de plusieurs semaines, tant chez l'animal que chez l'Homme. En effet, lors d'un traitement aigu, suite à l'inhibition de recapture de la sérotonine, le taux de cette dernière augmente dans un premier temps dans l'espace synaptique, activant les autorécepteurs pré-synaptiques inhibiteurs 5-HT_{1A} de sorte que l'effet inhibiteur sur la décharge des neurones sérotoninergiques prédomine. Ainsi, l'augmentation des concentrations de sérotonine dans la fente synaptique reste modérée et l'activation des récepteurs post-synaptiques responsables de l'activité antidépressive des ISRS est faible. Suite à un traitement chronique, on observe une désensibilisation fonctionnelle des auto-récepteurs pré-synaptiques inhibiteurs 5-HT_{1A}, car constamment activés par la sérotonine extracellulaire endogène non recaptée (Blier and de Montigny, 1994, Popa et al., 2010). Le blocage de sa recapture conduit alors à une augmentation des taux intrasynaptiques de 5-HT, générant une facilitation de la transmission sérotoninergique (figure 11). Par ailleurs, il a été démontré que l'inactivation spécifique des auto-récepteurs 5-HT_{1A} dans le noyau du raphé dorsal renforce les effets neurochimiques et comportementaux des ISRS (Bortolozzi et al., 2012). Un tel mécanisme démontre l'intérêt de stratégies d'associations alliant par exemple un ISRS avec un antagoniste des récepteurs 5-HT_{1A} (\pm pindolol, WAY100635) de manière à offrir la possibilité de raccourcir le délai d'action des ISRS. Enfin, les ISRS augmentant le taux extracellulaire de sérotonine, leurs actions impliquent donc que l'effet antidépresseur soit médié par des récepteurs post-synaptiques de la sérotonine.

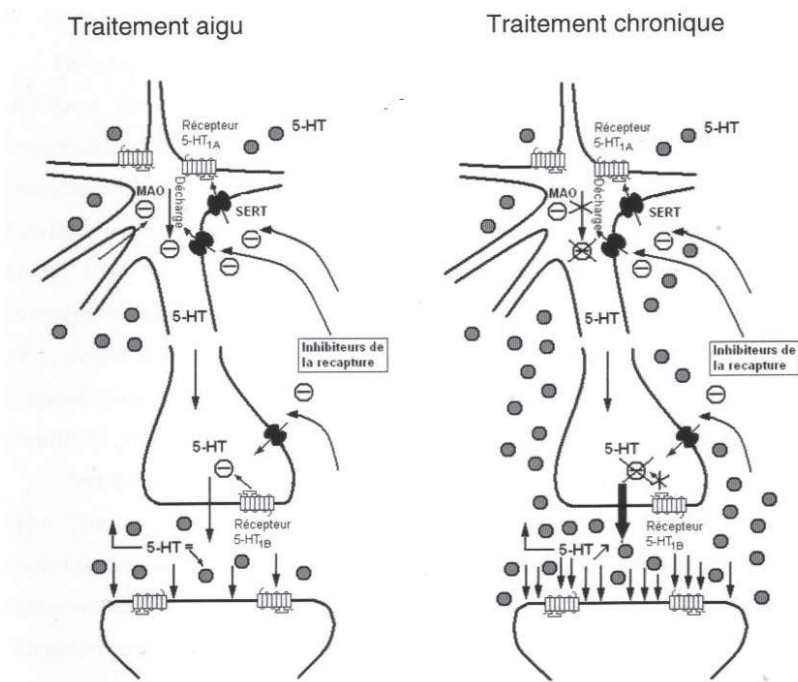


Figure 11 : Effets d'un traitement ISRS aigu versus chronique sur la neurotransmission sérotoninergique.

Lors d'un traitement aigu, l'inhibition de recapture de la sérotonine active les autorécepteurs inhibiteurs 5-HT_{1A} somatodendritiques qui diminuent la décharge neuronale et la libération de sérotonine (5-HT) dans l'espace synaptique. Lors d'un traitement chronique, les autorécepteurs 5-HT_{1A} constamment activés se désensibilisent, diminuant leur influence inhibitrice et établissent un état « permissif » à l'augmentation de 5-HT extracellulaire.

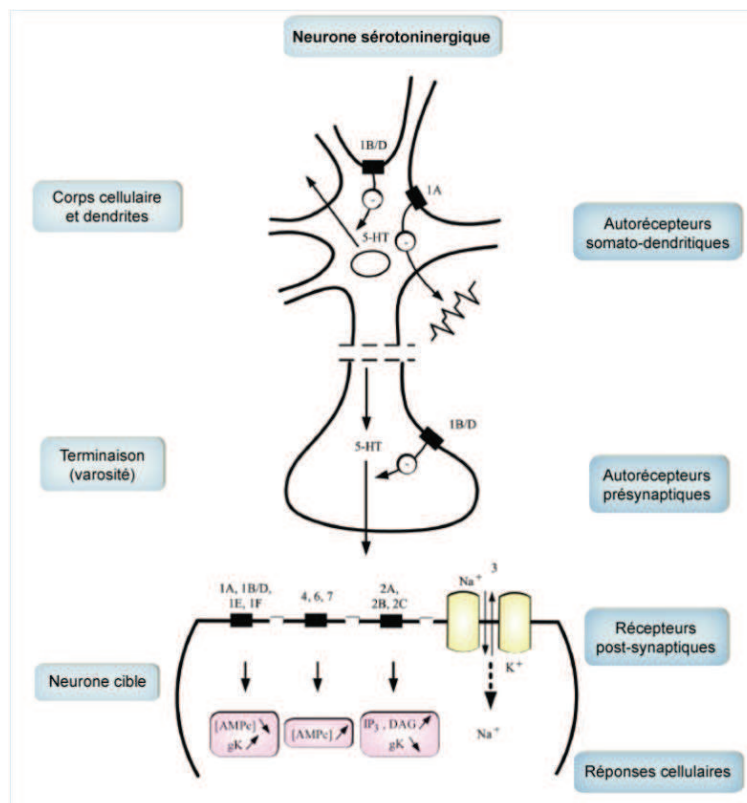


Figure 12 : Localisation cellulaire et voies de signalisations des différents types et sous-types de récepteurs de la sérotonine (Hamon, 1995).

b) Sélectivité et adaptation

Bien que les ISRS inhibent tous la recapture de la sérotonine, ils diffèrent cependant par leur ratio de sélectivité 5-HT/NA et leur pharmacocinétique. Des composés tels que la paroxétine et la sertraline sont les plus puissants tandis que l'escitalopram est le plus sélectif vis-à-vis du SERT. La fluoxétine est quant à elle le composé le moins sélectif. Les ISRS démontrent donc une affinité variable pour les récepteurs de la sérotonine. De manière générale, les ISRS témoignent d'une faible affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A} tandis que leur affinité pour les récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C} varie selon le composé. Ainsi, la fluoxétine possède une forte affinité pour le récepteur 5-HT_{2C} (Ni and Miledi, 1997) et à plus faible mesure pour le récepteur 5-HT_{2A} (Hyttel, 1994).

c) Stratégies d'association

L'association ISRS avec des antagonistes 5-HT_{2A} (antipsychotiques atypiques) préviendrait l'effet inhibiteur exercé par l'excès de 5-HT endogène induit par un ISRS sur le système noradrénergique (Blier, 2012). La combinaison fluoxétine plus olanzapine, un autre antipsychotique atypique, antagoniste des récepteurs 5-HT_{2A} et dopaminergique D₂, s'est révélée supérieure à chacun des composés administrés seul dans le cas d'épisodes dépressifs résistants (Shelton et al., 2001). Il est intéressant de noter que l'administration d'antidépresseurs appartenant à diverses classes pharmacologiques, permet la désensibilisation des récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}, processus coïncidant avec la rémission des symptômes. Ceci a conduit au développement de molécules dotées de propriétés antagonistes des récepteurs 5-HT₂ (Leysen, 1990, Bersani et al., 1991, Bakish et al., 1993, Loo et al., 2002b, Leysen, 2004). Enfin, l'ajout de bupropion, inhibiteur mixte de recapture de la noradrénaline et de la dopamine, à un ISRS ou à un IRSN ou l'association venlafaxine avec la mirtazapine, restent les combinaisons les plus utilisées aux Etats-Unis et au Canada puisqu'elles ont démontré une augmentation de l'effet antidépresseur en clinique (DeBattista et al., 2003, Papakostas et al., 2006) et en préclinique (Prica et al., 2008) en rapport avec une augmentation de la neurotransmission monoaminergique (Hamon and Blier, 2013). Cette association permet de prévenir certains effets indésirables des ISRS, notamment sur le sommeil et la libido. Cette théorie a conduit au développement d'une nouvelle classe d'antidépresseurs inhibant à la fois la recapture de sérotonine, noradrénaline et dopamine : les triples inhibiteurs de recapture (Skolnick et al., 2003). Les raisons pour lesquelles les stratégies d'association ont lieu d'être sont, qu'elles constituent une alternative aux patients ne répondant pas aux traitements de première et seconde intention.

4. Les récepteurs sérotoninergiques et rôle du récepteur 5-HT_{2C}

Les récepteurs de la sérotonine appartiennent à la superfamille des récepteurs métabotropiques à 7 domaines transmembranaires couplés aux protéines G, sauf le récepteur 5-HT₃ qui est un récepteur ionotrope. La nomenclature les classe en 7 familles et 16 sous-types : 5-HT₁ (1A, 1B/1D, 1E, 1F), 5-HT₂ (2A, 2B, 2C), 5-HT₃ (3A, 3B, 3C), 5-HT₄, 5-HT₅ (5A, 5B), 5-HT₆ et 5-HT₇. Il est à noter que si l'ensemble des récepteurs sont situés

au niveau post-synaptique, les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B/1C} sont également présents au niveau pré-synaptique où ils exercent un rétrocontrôle inhibiteur de l'activité électrique et, par conséquent, sur la synthèse et la libération de 5-HT (figure 12).

Nous nous limiterons ici à la description du sous-type 5-HT_{2C}, impliqué dans le mécanisme d'action de l'agomélatine (Millan et al., 2005, Millan et al., 2011) et à l'action antagoniste de la fluoxétine vis-à-vis de ce récepteur (Ni and Miledi, 1997), deux antidépresseurs utilisés au cours de ces travaux.

Il existe 14 isoformes fonctionnelles du récepteur 5-HT_{2C} chez les mammifères qui sont le produit de modifications post-transcriptionnelles de l'ARNm du récepteur induites par l'adénine déaminase (Leysen, 2004, Berg et al., 2008). Le récepteur 5-HT_{2C} est couplé à la protéine G_q (Burns et al., 1997, Fitzgerald et al., 1999) et à la cascade de signalisation de la phospholipase C (PLC). Sa distribution le situe chez l'Homme et le rongeur en plus forte densité dans les plexus choroïdes et plus faiblement au sein du cortex frontal, de l'hippocampe, de l'amygdale, du striatum et de la substance noire (Baxter et al., 1995, Lucas and Spampinato, 2000, Leysen, 2004). Au niveau cellulaire, on le retrouve sur les neurones GABAergiques, glutamatergiques et dopaminergiques où il agit comme hétérorécepteur somatodendritique (Baxter et al., 1995, Hoyer et al., 2002, Leysen, 2004). Il est également exprimé au sein des neurones CRH des noyaux PVN de l'hypothalamus. L'activation des récepteurs 5-HT_{2C} provoque une dépolarisation des neurones dans plusieurs régions cérébrales. Des études neurochimiques ont démontré que la stimulation de ce récepteur inhibe la libération de dopamine et de noradrénaline dans le striatum et le noyau accumbens (De Deurwaerdere and Spampinato, 1999, Lucas and Spampinato, 2000, Leysen, 2004, Fink and Gothert, 2007). D'un point de vue physiologique et comportemental, sa stimulation favorise la libération de prolactine et d'ACTH, l'hyperthermie, l'hypophagie, les comportements locomoteurs (hypolocomotion, dyskinésie verbale) et les comportements sexuels (Hoyer et al., 2002, Giorgetti and Tecott, 2004, Leysen, 2004). Ce récepteur est aussi impliqué dans la régulation des comportements émotionnels (anxiogénèse) (Giorgetti and Tecott, 2004, Leysen, 2004). Plusieurs études ont souligné l'influence du récepteur 5-HT_{2C} dans l'anxiété (Graeff et al., 1996, Millan et al., 2003, Iwamoto et al., 2009, Martin et al., 2014). En effet, l'administration d'agonistes du récepteur 5-HT_{2C} induit un phénotype anxieux (Griebel et al., 1997, Millan et al., 2003) tandis qu'un effet anxiolytique a été observé avec divers antagonistes (Griebel et al., 1997, Wood et al., 2001, Martin et al., 2002, Millan et al., 2003). Des souris invalidées pour le gène codant le récepteur 5-HT_{2C} présentent des troubles alimentaires déviant vers l'obésité, des troubles cognitifs (Tecott et al., 1995), un comportement d'addiction (Rocha et al., 2002) ainsi qu'une hyperlocomotion. Il semblerait que ces comportements résultent de processus adaptatifs induits par la délétion constitutive du récepteur 5-HT_{2C}, puisque non observés dans le cas d'administration d'antagonistes de ce récepteur. Par ailleurs, les souris KO 5-HT_{2C} ne seraient que peu anxieuses. Ces animaux présentent également une sensibilité élevée à la privation de sommeil, témoignant du rôle de la sérotonine et de son implication dans le sommeil (Frank et al., 2002). La localisation du récepteur 5-HT_{2C} au sein des structures limbiques en fait une cible préférentielle dans le traitement de la dépression puisque sa densité et sa fonctionnalité sont augmentées

dans divers modèles animaux de dépression et chez le patient déprimé (Fone et al., 1996, Heslop and Curzon, 1999, Iwamoto and Kato, 2003, Yang et al., 2004). De plus, l'administration chronique d'ISRS (dont la fluoxétine) diminue l'activité fonctionnelle du récepteur (Kennett et al., 1994, Maes et al., 1997, Quested et al., 1997, Cowen, 1998, Bristow et al., 2000, Van Oekelen et al., 2003). Les récepteurs 5-HT_{2C} sont également situés sur des inter-neurones GABAergiques et exercent une inhibition de l'activité du locus coeruleus innervant les structures corticolimbiques (Stanford and Lacey, 1996, Millan et al., 2000) et les neurones dopaminergiques projetant sur le cortex frontal (Di Giovanni et al., 1999, Di Giovanni et al., 2000, Gobert et al., 2000, Millan et al., 2000).

Ces voies, bénéfiques à l'humeur et aux fonctions cognitives, peuvent être déficientes dans les états dépressifs. Ainsi, l'activation de ces voies constitue une piste intéressante pour étudier les propriétés antidépressives des antagonistes des récepteurs 5-HT_{2C}. De plus, des études récentes démontrent leur singularité dans la rapidité d'action des effets de type antidépresseur (Opal et al., 2013).

5. Thérapies innovantes : cas de l'agomélatine

a) Postulat

Dans l'objectif d'améliorer efficacement les bénéfices thérapeutiques et d'éviter les effets secondaires (Millan, 2006, Sartorius et al., 2007, Mathew, 2008), de nouvelles stratégies ont été mises en place pour le développement de molécules capables d'agir sur plusieurs systèmes à la fois (Guiard et al., 2009). Les traitements efficaces pour les troubles de l'humeur sont ceux pouvant affecter les rythmes circadiens (resynchronisation) (Srinivasan et al., 2012). L'intérêt de la mélatonine repose sur l'observation de faibles concentrations nocturnes de mélatonine chez des sujets dépressifs (Mendlewicz et al., 1979, Wetterberg, 1979). Une élévation de l'amplitude de sécrétion de mélatonine a été rapportée suite à divers traitements antidépresseurs (Thompson et al., 1985, Sack and Lewy, 1986). Il semblerait aussi que la sécrétion de mélatonine puisse être un index de l'activité du système noradrénergique central chez les patients dépressifs (Srinivasan et al., 2006b). Seuls les patients ayant une réponse anormale au test de fonctionnalité de l'axe HPA (dexaméthasone) présentent ces faibles niveaux de mélatonine (Beck-Friis et al., 1984, Beck-Friis et al., 1985). Toutefois, certains patients présentent une élévation des taux de mélatonine ainsi qu'une avance de phase de sécrétion, notamment dans le cas de dépression majeure (Nair et al., 1984). Si la mélatonine joue un rôle important dans la pathophysiologie des troubles de l'humeur (Srinivasan et al., 2006b), ces discordances peuvent résulter de différentes entités cliniques de la pathologie.

b) Mécanisme pharmacologique

L'agomélatine (Valdoxan®, S20098) a été développée par les laboratoires Servier et possède un mécanisme d'action innovant en agissant de concert sur les systèmes mélatoninergique et sérotoninergique centraux. Les effets thérapeutiques reposent sur ses propriétés agonistes des récepteurs

de la mélatonine de types MT₁ et MT₂ (Audinot et al., 2003) et sur ses propriétés antagonistes des récepteurs 5-HT_{2C} (Millan et al., 2003, Millan et al., 2011). Ces propriétés constituent un point majeur dans la rémission des troubles du sommeil dans l'anxiété/dépression (Giorgetti and Tecott, 2004, Millan et al., 2005).

c) Chimie et pharmacodynamique

L'agomélatine est un composé naphthalénique dont la dénomination chimique est N-[2-(7-methoxynaph-1-yl)ethyl] acetamide. Elle possède une très forte sélectivité pour les récepteurs mélatoninergiques MT₁ ([ki]=6.15.10⁻¹¹ mol/L) et MT₂ ([ki]=2.68.10⁻¹⁰ mol/L) et sérotonergiques 5-HT_{2C} ([IC50]=2.7.10⁻⁷ mol/L). Sa demi-vie d'élimination plasmatique est, chez l'Homme, proche de celle de la mélatonine (≈2h). L'agomélatine est métabolisée par les cytochromes P450 A1, A2 et 2C9. Ses principaux métabolites sont le 3-hydroxy S20098, le 7-methoxy S20098, le 7-desmethyl S20098 et le dihydrodiol S20098. Un de ses métabolites oxydatif majeurs, le 3-hydro-7 desmethyl agomélatine, dispose d'une faible affinité pour les récepteurs MT₁, MT₂ et 5-HT_{2C}. (de Bodinat et al., 2010).

d) Généralités sur la mélatonine

La mélatonine est une neurohormone aux propriétés chronobiologiques sécrétée par la glande pinéale, ou épiphyse, dont l'acrophase se situe la nuit tant chez l'Homme que chez les rongeurs (Forsling, 2000). Elle présente un profil sécrétoire inverse à celui du cortisol. Son rythme endogène de sécrétion est dépendant de l'alternance du jour et de la nuit (ou de la lumière artificielle) et est médié par les NSC de l'hypothalamus. Les effets centraux de la mélatonine se retrouvent dans l'initiation du sommeil, ses propriétés anti-épileptiques, antinociceptives, anxiolytiques, pro-neurotrophiques, anti-inflammatoires, anti-oxydantes et neuroprotectives.

e) Biosynthèse de la mélatonine

La biosynthèse de la mélatonine se fait en quatre étapes enzymatiques dans l'épiphyse à partir de l'acide aminé essentiel L-tryptophane, en passant par une étape de synthèse de la sérotonine (figure 13). Le tryptophane circulant est capté par les pinéalocytes (Wurtman and Anton-Tay, 1969) puis est transformé en 5-hydroxytryptophane (5-HTP) par la L-tryptophane hydroxylase. Ce 5-HTP est ensuite rapidement décarboxylé par la 5-HTP décarboxylase en 5-hydroxytryptamine (5-HT ou sérotonine) dont cette dernière subira l'action de l'enzyme limitante de la biosynthèse de la mélatonine, l'arylalkylamine N-acétyltransférase (AA-NAT) pour être convertie en N-acétylsérotonine (NAS). Cette dernière sera o-méthylée par l'hydroxyindole-O-méthyltransférase (HIOMT ou acétylsérotonine méthyltransférase ASMT) pour générer la mélatonine. Du à sa structure lipophile et à l'absence de stockage intra-épiphysaire, la mélatonine est libérée dans le sang suite à sa synthèse. Il existe cependant des sites extrapinéaux, capables de synthétiser la mélatonine (Hardeland et al., 2011) tel que les astrocytes corticaux (Liu et al., 2007), les

cellules de gliome (Liu et al., 2012), de la cochlée (Biesalski et al., 1988, Lopez-Gonzalez et al., 1997), de l'hypothalamus (Zeman et al., 2005) ou du tractus gastro-intestinal (Bubenik, 2002). La synthèse de mélatonine en ces sites ne semble pas directement dépendante de l'AA-NAT et de l'HIOMT mais de la N-acétyltransférase (NAT) et de la O-méthyltransférase.

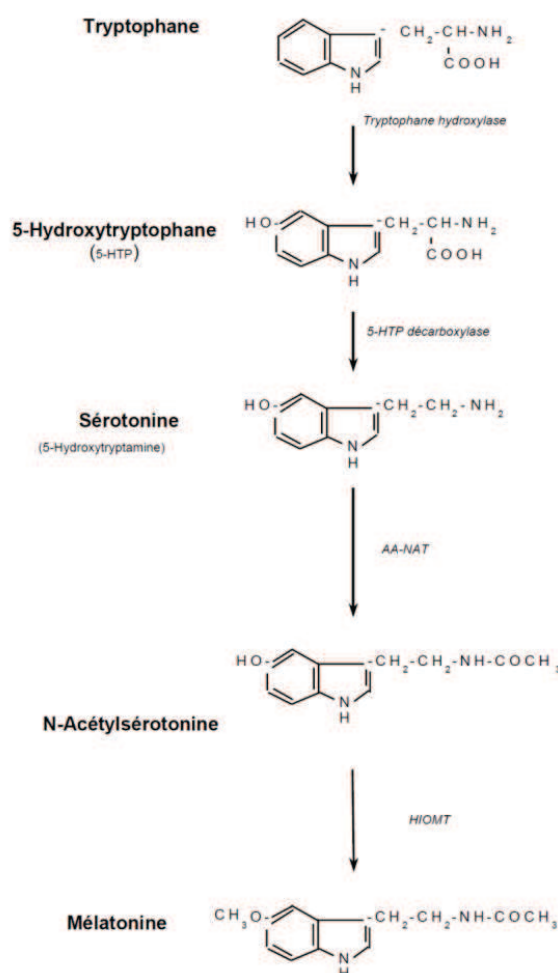


Figure 13 : Etapes de biosynthèse de la mélatonine

f) Sécrétion de mélatonine

Qu'elles soient diurnes (espèces humaine) ou nocturnes (rongeurs), les espèces animales sécrètent la mélatonine de la transition jour-nuit à la transition nuit-jour (Kalsbeek et al., 2008). La sécrétion de mélatonine est donc fonction de la durée d'obscurité. Cette sécrétion s'effectuant au sein de la glande pinéale est sous le contrôle exclusif des noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus puisque leur lésion abolit complètement la rythmicité de sécrétion de mélatonine (Klein and Moore, 1979, Perreau-Lenz et al., 2003). Cette sécrétion de mélatonine, inhibée par la lumière et déclenchée par l'obscurité, a pour effet de resynchroniser notre rythme endogène sur 24h selon les variations de lumière *via* l'expression des

récepteurs mélatoninergiques au sein des noyaux suprachiasmatiques. La sécrétion de mélatonine fait intervenir quatre relais (figure 14):

(1) Cellules ganglionnaires à mélanopsine (CGM) → noyaux suprachiasmatiques (NSC)

L'horloge biologique interne, représentée par les SCN, détecte les variations de lumière *via* des cellules distinctes des cônes et bâtonnets situées dans la couche nucléaire externe de la rétine : les cellules ganglionnaires à mélanopsine (CGM). A la différence des cônes et bâtonnets qui s'hyperpolarisent sous l'influence de la lumière, les CGM se dépolarisent. Ces dernières se projettent, *via* le tractus rétino-hypothalamique (RHT), sur la sous-partie ventrolatérale des NSC, siège de la régulation circadienne des fonctions homéostasiques.

(2) Noyaux suprachiasmatiques (NSC) → noyau paraventriculaire (PVN)

Sous l'influence des CGM, les NSC sécrètent durant le jour de l'acide γ -aminobutyrique (GABA) dans les PVN. Cette sécrétion de GABA constitue un signal inhibiteur de la voie conduisant à la sécrétion de mélatonine au sein de la glande pinéale puisque l'administration dans les PVN d'antagonistes GABAergiques stimule la sécrétion de mélatonine tandis que l'administration d'agonistes GABAergiques l'inhibe (Kalsbeek et al., 1996a, Kalsbeek et al., 1999, Kalsbeek et al., 2000). Egalement, il a été mis en évidence au sein des PVN des afférences glutamatergiques issues des NSC puisque l'administration dans les PVN de MK801, un antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartique (NMDA), induit une diminution de sécrétion de mélatonine (Perreau-Lenz et al., 2003).

(3) Noyau paraventriculaire (PVN) → zone intermédiolatérale (IML)

Les noyaux latérodorsaux des PVN se projettent sur la zone IML (Cechetto and Saper, 1988) *via* des neurones à vasopressine/ocytocine. L'administration de vasopressine et d'ocytocine dans l'IML induit une diminution d'activité des ganglions cervicaux supérieurs (SCG) et l'inhibition de libération de mélatonine (Gilbey et al., 1982).

(4) Zone intermédiolatérale (IML) → ganglions cervicaux supérieurs (SCG)

L'IML constitue l'élément préganglionnaire cholinergique (Kasa et al., 1991) du système sympathique qui se projette sur la partie rostrale des SCG ou élément post-ganglionnaire (Strack et al., 1988, Reuss et al., 1989). Ces SCG envoient des efférences noradrénergiques sur la glande pinéale (Moller and Baeres, 2002). Ainsi, la synthèse de mélatonine s'effectue *via* les pinéalocytes qui répondent à l'activation de l'adénylate cyclase et de la phospholipase C β par l'activation des récepteurs β_1 - et α_{1B} -adrénergiques, respectivement (Perreau-Lenz et al., 2003). En effet, le système noradrénergique des SCG est le principal effecteur de la glande pinéale. Son profil d'activité est corrélé à celui de la synthèse de mélatonine (Drijfhout et al., 1996).

g) Autres afférences de la glande pinéale

Il existe des innervations autres que sympathiques de la glande pinéale puisque des projections histaminergiques (His) du noyau tubéro-mamillaire (TMN) (Mikkelsen et al., 1992), sérotoninergique (5-HT) du noyau du raphé dorsal (DRN) (Leander et al., 1998), hypocrétinergiques/orexinergiques de l'hypothalamus latéral (LH) (Mikkelsen et al., 2001) et cholinergiques (Eranko et al., 1970) y ont été retrouvées. La glande pinéale reçoit des afférences polynéurales du système sympathique représenté par les NSC de l'hypothalamus, les PVN de l'hypothalamus, la zone IML et les SCG (Larsen, 1999, Teclemariam-Mesbah et al., 1999). La fonction de la glande pinéale est un rôle de transduction du signal électrique imposé par les NSC en un signal hormonal endocrinien médié par la synthèse et sécrétion de mélatonine.

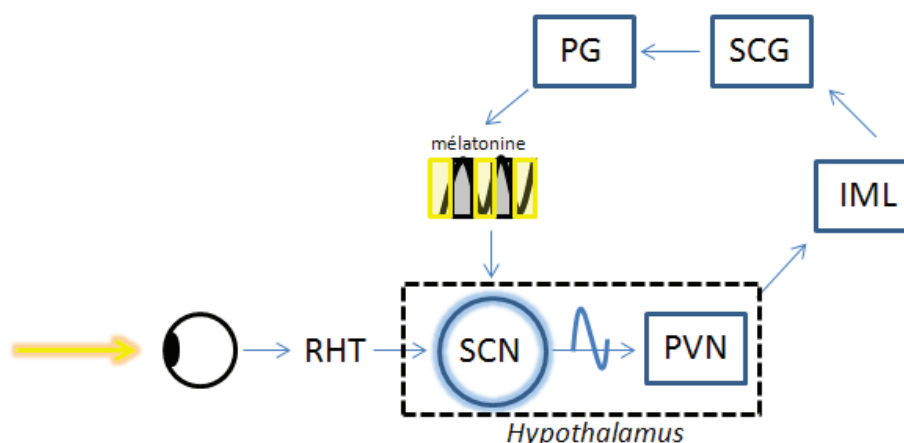


Figure 14 : Contrôle photique du rythme circadien via la sécrétion de mélatonine.

RHT : Tractus rétino-hypothalamique, SCN : noyaux suprachiasmatiques, PVN : noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus, IML : zone intermédiaire-latérale, SCG : ganglions cervicaux supérieurs, PG : glande pinéale.

h) Catabolisme de la mélatonine

La mélatonine est essentiellement catabolisée par le foie via une hydroxylation en 6-hydroxymélatonine par les cytochromes CYP1A1 et CYP1B1 ou par une déméthylation par le CYP2C19. La demi-vie de la mélatonine varie de 30 à 45 minutes dans le sang (Claustrat et al., 2005). Son catabolisme étant rapide ceci a justifié le développement de composés pharmaceutiques à libération prolongée. La 6-hydroxymélatonine est ensuite sulfatée en 6-sulfatoxymélatonine (aMT6S), catabolite majeur éliminé dans les urines (Arendt et al., 1985). Le dosage urinaire de l'aMT6S ou le dosage salivaire de mélatonine (Vakkuri et al., 1985) constitue une manière non-invasive d'évaluation de la sécrétion de mélatonine. Dans le système nerveux central, la mélatonine est métabolisée en N-actéyl-5-méthoxykénuréamine (Hirata et al., 1974).

i) Récepteurs mélatoninergiques

(1) Généralités

Il existe deux sous-types de récepteurs mélatoninergiques clonés chez l'Homme qui comportent sept domaines transmembranaires sous forme d'hélices α : MT₁ (MEL1a) et MT₂ (MEL1b) (Dubocovich et al., 1999). Il existe cependant un orthologue des récepteurs mélatoninergiques (Dufourny et al., 2008), dénommé MT₃ ou GPR50, correspondant à une quinone réductase 2 (QR2). Celle-ci oeuvre dans la protection contre le stress oxydatif (Vincent et al., 2010) mais ne possède pas d'affinité pour la mélatonine (Reppert et al., 1996). La différence entre les récepteurs MT₁ et MT₂ concerne leur affinité pour la mélatonine : plus faible pour MT₂ que pour MT₁ (von Gall et al., 2002). Enfin, suite à une exposition à un agoniste entier de la mélatonine seul MT₂ est désensibilisé (Witt-Enderby et al., 2003).

(2) Distribution

La distribution actuelle des récepteurs mélatoninergiques repose sur des expériences de RTq-PCR marquant l'ARNm des récepteurs, d'autoradiographie à l'aide de la molécule non-sélective 2-[¹²⁵I]iodomélatonine et plus récemment d'hybridations *in situ* à l'aide de sondes sens et antisens marquées à la digoxigénine ou d'anticorps polyclonaux. Les récepteurs mélatoninergiques sont ubiquitaires. Ils présentent une forte densité dans le système nerveux central mais peuvent être retrouvés également en périphérie (Hardeland et al., 2011). Ils peuvent être exprimés seuls ou de façon isolée selon les régions cérébrales telles que : les cellules ganglionnaires et amacrines de la rétine, les NSC et PVN de l'hypothalamus, les neurones à vasopressine, le thalamus, le TMN, le cortex préfrontal et cérébelleux, les couches CA1, CA3, CA4 de l'hippocampe, l'amygdale, les ganglions de la base, le noyau caudé, la substance noire, l'aire tegmentale ventrale, le noyau accumbens, les plexus choroïdes, le lobe tubéral de l'adénohypophyse (*pars tuberalis*) et au sein de la glande pinéale (Pandi-Perumal et al., 2008). Ainsi, leur distribution sur des structures clés des rythmes circadiens et du sommeil ainsi qu'au sein du système limbique constitue leur atout dans le traitement des troubles du sommeil observés dans l'anxiété/dépression.

(3) Couplage et transduction du signal

Les récepteurs MT₁ et MT₂ appartiennent à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) (Jockers et al., 2008). Les RCPG comportent 7 domaines transmembranaires sous la forme d'hélices α . Les récepteurs mélatoninergiques sont couplés à la protéine G_i formée des sous-unités G_{iα2}, G_{iα3} et G_{q/11} (Brydon et al., 1999). Ce couplage négatif permet aux récepteurs MT₁ d'abaisser les niveaux d'AMPc en inhibant l'activité de l'adénylate cyclase (AC) (Capsoni et al., 1994), l'activité de la protéine kinase A (PKA) (Morgan et al., 1994) et diminue la phosphorylation de CREB. Egalement, l'activation des récepteurs MT₁ conduit à l'élévation du calcium (Ca²⁺) cytosolique et à l'accumulation d'inositol phosphate (Brydon et al., 1999). Par son couplage à la protéine G_{q/11}, le récepteur MT₁ active la phospholipase C qui augmente le taux

de calcium intracellulaire et active la voie de signalisation de la calmoduline, calmoduline kinase et calréticuline (Witt-Enderby et al., 2003). Cette élévation de calcium conduit à l'activation de la protéine kinase C (PKC) (Sampson et al., 2006), réponse également observée suite à l'activation des récepteurs MT₂ (Rivera-Bermudez et al., 2003). La voie de signalisation de la PKC est considérée comme responsable des effets circadiens de la mélatonine (Pandi-Perumal et al., 2008). Les récepteurs MT₂ abaissent les niveaux d'AMPc et de GMPc en inhibant l'adénylate et la guanylate cyclase (Jockers et al., 1997, Petit et al., 1999). Toutefois, il est également possible d'abaisser les niveaux d'AMPc par le couplage aux sous-unités βγ qui inhibent des isoformes d'adénylate cyclase et activent les phospholipases Cβ et Cε (Hildebrandt, 1997, Witt-Enderby et al., 2003).

j) Régulations

(1) Régulation de l'enzyme limitante AA-NAT de biosynthèse de la mélatonine

L'AA-NAT peut être régulée au niveau transcriptionnel et traductionnel à la hausse ou à la baisse au cours du rythme circadien. Au niveau transcriptionnel, l'AA-NAT présente des éléments de régulation tels que : des éléments conservés des photorécepteurs (ou PCEs) qui répondent aux facteurs de transcription de la famille des CRX/OTX (Klein, 2007), des E-box qui peuvent lier des protéines de l'horloge telles que BMAL1/CLOCK, BMAL1/MOP4 (Munoz et al., 2006), des éléments de réponse calcium/AMPc.

Au niveau post-transcriptionnel, en agissant sur les récepteurs β1-adrénériques, la noradrénaline active une protéine G_s, puis l'adénylate cyclase qui augmente le taux intracellulaire d'AMPc et active la PKA. Cette dernière phosphoryle CREB qui se fixe sur l'élément de réponse de l'AMPc CRE (c-AMP responsive element) situé sur le promoteur de l'AA-NAT et active sa transcription. Cette augmentation d'AMPc intracellulaire augmente également l'activité de l'AA-NAT. La fixation de la noradrénaline sur les récepteurs α1-adrénériques a pour effet de potentialiser les effets engendrés par les récepteurs β1-adrénériques en augmentant le calcium intracellulaire et la PKC qui augmente l'activité de l'adénylate cyclase et le taux d'AMPc (Schomerus et al., 2000, Klein, 2007).

(2) Régulation par le système dopaminergique

La dopamine et la mélatonine, respectivement médiateurs chimiques du jour et de la nuit, exercent une action antagoniste mutuelle. La dopamine régule le système mélatoninergique au travers de ses récepteurs D₂ qui inhibent l'activité de l'enzyme limitante de la biosynthèse de la mélatonine, l'AA-NAT (Iuvone and Besharse, 1986).

k) Fonctions de la mélatonine et implications thérapeutiques

Si la mélatonine est impliquée dans de nombreux processus physiologiques allant du contrôle du rythme de la température corporelle au contrôle du tonus vasculaire, nous ne détaillerons ici uniquement ses implications dans le sommeil et les maladies psychiatriques telle que l'anxiété/dépression.

Dans les NSC de l'hypothalamus, les récepteurs mélatoninergiques MT₁ et MT₂ présentent un intérêt tout particulier respectivement dans l'inhibition de la neurotransmission et dans le décalage de phase. L'hypothèse selon laquelle les récepteurs MT₁ sont responsables de l'effet inhibiteur de la mélatonine au sein des NSC et les relient aux effets facilitateurs du sommeil repose sur les résultats suivants. L'inhibition de l'adénylate cyclase et l'inhibition de la neurotransmission ont été reliées aux récepteurs MT₁ puisque ces effets s'avèrent être absents des souris knockout (KO) MT₁ ([von Gall et al., 2000](#)). De plus, l'administration de mélatonine sur des tranches de NSC inhibe la neurotransmission chez des souris wild-type (WT) et KO MT₂ sans influence chez des KO MT₁ ([Liu et al., 1997](#), [Jin et al., 2003](#)). Les récepteurs MT₂ ont, quant à eux, été reliés à l'avance de phase puisque leur activation induit une avance de la décharge neuronale des NSC, non observée chez les KO MT₂, tant *in vitro* ([Shibata et al., 1989](#), [Dubocovich et al., 2005](#)) que *in vivo* ([Hunt et al., 2001](#)). Toutefois, il semblerait que la présence des deux types de récepteurs soit nécessaire à l'effet observé *in vivo*, puisque aucune anticipation d'activité suite à l'avance de la période d'obscurité n'a été observée chez des souris KO MT₁ ([Dubocovich et al., 2005](#)). Ainsi, les thérapeutiques actuelles indiquées dans l'insomnie, le retard de phase et le « jet-lag » utilisent les propriétés agonistes vis-à-vis des récepteurs mélatoninergiques. Tel est le cas du Ramelteon®, agoniste des récepteurs mélatoninergiques MT₁ et MT₂, indiqué dans le traitement de l'insomnie et le syndrome de retard de phase du sommeil. Sans action sur le système GABAergique, il n'induit ni de dépendance, ni de phénomène de rebond de sommeil lors de l'arrêt du traitement. Egalement, le Circadin® (mélatonine), indiqué en monothérapie pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire, dispose de propriétés agonistes vis-à-vis des récepteurs MT₁ et MT₂. Enfin, l'agomélatine, agoniste des récepteurs MT₁ et MT₂, dispose de propriétés resynchronisatrices des rythmes circadiens dérégulés dans l'anxiété/dépression. Vis-à-vis du sommeil, si les effets de l'administration de mélatonine peuvent sembler discordants selon les études, il en ressort que la mélatonine diminue la latence d'apparition du premier épisode de sommeil lent, facilite le sommeil paradoxal et accroît le nombre de cycles de sommeil ([Mouret et al., 1974](#), [Mendelson et al., 1980](#), [Holmes and Sugden, 1982](#)). D'un point de vue psychiatrique, une diminution de sécrétion de mélatonine peut être observée chez des patients atteints de dépression unipolaire ([Claustrat et al., 1984](#)). L'expression des récepteurs mélatoninergiques au sein du système limbique fait de la mélatonine un régulateur de l'humeur et des états de veille/sommeil. Tel est le cas des systèmes GABAergique et dopaminergique ([Boatright et al., 1994](#), [Iuvone and Gan, 1995](#)). Ainsi, l'expression des récepteurs MT₁ sur les neurones dopaminergiques et GABAergiques concorde avec la modulation de la sécrétion cyclique de GABA et de dopamine des cellules amacrines ([Dubocovich, 1983](#), [Boatright et al., 1994](#)). Au sein des NSC de l'hypothalamus, la mélatonine potentialise la neurotransmission GABA_A-dépendante *via* ses récepteurs MT₁ tandis qu'elle l'inhibe *via* ses récepteurs MT₂ au sein de l'hippocampe ([Wan et al., 1999](#)). Egalement, la mélatonine module l'activité des interneurons GABAergiques et les synapses glutamatergiques au sein de l'hippocampe et du cervelet. La mélatonine exerce une action inhibitrice réciproque avec le système dopaminergique. Cette inhibition s'effectue soit de manière directe au travers des récepteurs dopaminergiques D₁ soit de manière indirecte en stimulant les

récepteurs mélatoninergiques MT₂ présents sur les neurones GABAergiques ce qui conduit à la sécrétion de GABA et à l'inhibition de la sécrétion de dopamine (Dubocovich, 1983, Iuvone and Besharse, 1986, Tosini and Dirden, 2000). Egalement, il a été récemment montré que le N-acétylsérotinine, active le récepteur TrkB (Jang et al., 2010), protéine impliquée dans la signalisation du facteur neurotrophique BDNF. Enfin, l'action anti-excitatrice de la mélatonine lui procure des effets antihyperlagiques, antinociceptifs et anxiolytiques (Golombek et al., 1991, Golombek et al., 1993, Pang et al., 2001, Papp et al., 2006, Ulugol et al., 2006, Hardeland et al., 2008, Srinivasan et al., 2010, Hardeland et al., 2011).

I) Données cliniques et précliniques

De nombreuses études cliniques témoignent du rôle bénéfique de l'agomélatine sur les troubles de l'humeur et du sommeil (Fornaro et al., 2010). Ainsi, elle a démontré son efficacité et sa supériorité par rapport aux traitements antidépresseurs conventionnels dans divers troubles de l'humeur parmi lesquels les épisodes dépressifs majeurs, les troubles bipolaires et la dépression saisonnière (Srinivasan et al., 2012). Cette supériorité résulte dans le fait qu'elle améliore le sommeil la nuit grâce à ses propriétés mélatoninergiques et la vigilance le jour à l'aide de ses propriétés antihypnotiques médiées par l'antagonisation des récepteurs 5-HT_{2C}. Ainsi, plusieurs études cliniques témoignent de ses effets bénéfiques sur les troubles du sommeil dans la dépression de par la synergie d'action entre les récepteurs mélatoninergiques et sérotoninergiques. Chez l'animal de nombreuses études rapportent des effets resynchronisateurs de l'agomélatine ainsi que ses propriétés antidépressives dans divers modèles animaux (tableau 4). Si quelques études font état de l'effet de l'agomélatine sur le sommeil en conditions physiologiques, les effets de l'agomélatine sur les troubles du sommeil rencontrés dans des modèles animaux d'anxiété/dépression restent peu documentés à ce jour. L'unique investigation d'un traitement chronique d'agomélatine (traitement oral, granulés de nourriture) sur les troubles du sommeil provient d'un modèle de stress prénatal par contention chez le rat et fait état d'une augmentation du sommeil à ondes lentes, d'une diminution de la durée et du nombre d'épisodes de sommeil paradoxal.

Type of Study	Animal	Agomelatine Dose (mg/kg)	Comparison With Other Drugs	N Animals	Agomelatine Effect	References
Animal model	Long-Evans rats	1 mg and 3 mg/kg	Melatonin 1 mg/kg	24	Phase-advanced the activity	(Armstrong et al., 1993)
Animal model		5 mg/kg per os	Melatonin	7-8	Re-entrain the free-running rhythm of locomotor activity	(Bonnetfond et al., 1993)
Animal model	Long-Evans rats ♂	1 mg/kg–100 mg/kg	Melatonin	Unspecified	Re-entrainment of circadian wheel-running activity rhythms	(Redman et al., 1995)
Animal model	Long-Evans rats	0.5 mg/kg–10 mg/kg	Melatonin 8 mg/kg	106	Re-entrained free running rhythms	(Martinet et al., 1996)
Animal model	Long-Evans hooded rats	1 mg/kg–10 mg/kg	–	52	Entrainment of circadian rhythms	(Redman and Francis, 1998)
Animal model	Long-Evans rats ♂	50 µg/kg and 100 µg/kg	Melatonin 50 µg/kg and 100 µg/kg	110	Entrained free running circadian rhythms	(Pitrosky et al., 1999)
Animal model	Golden hamsters ♂	20 mg/kg	–	24	Accelerated resynchronization of circadian rhythms by 25%	(Weibel et al., 2000)
Animal model	C3H/HeJ mice ♂ ; Syrian golden hamster	2,5-20 ; 1-25mg/kg, ip	–	45 ; 87	Increases circadian activity rhythm phase shift	(Van Reeth et al., 1997)
Animal model of depression	Olfactory bulbectomised Sprague-Dawley rats	10, 50mg/kg, ip	Melatonin 10, 50mg/kg, ip; imipramine 10mg/kg, ip	8-16	Decreases ambulation score	(Norman et al., 2012)
Chronic mild stress	Wistar rats ♂	10 mg/kg–50 mg/kg	–	–	Reversed induced sucrose consumption test (antidepressant effect)	(Papp et al., 2003)
Forced-swimming test	Rats and mice	–	Melatonin 4 mg/kg, 8 mg/kg, 16 mg/kg, 32 mg/kg, and 64 mg/kg	10 mice per group; 4 and 6 rats per group	Decreased duration of immobility (antidepressant effect)	(Bourin et al., 2004)
Animal model of depression	Transgenic B6C/3F1 Low GR functioning mice ♂	10 mg/kg, ip	Melatonin 10 mg/kg; desipramine 10 mg/kg	185	Effective in reversing transgenic mouse behavioral changes (all three drugs) Accelerated resynchronization of transgenic mouse circadian cycles of temperature and activity	(Barden et al., 2005)
Animal model of depression	Wistar rats	10 mg/kg and 30 mg/kg	Melatonin 3 mg/kg and 10 mg/kg; fluvoxamine 4mg/kg	10 per group	Increased number of choices of large, delayed reward (antidepressant effect)	(Loiseau et al., 2005)
Animal model of depression	Wistar rats	2 mg/kg, 10 mg/kg, 50 mg/kg, and 100 mg/kg	Melatonin 2 mg/kg, 10 mg/kg, and 50 mg/kg	40 per group	Pretreatment with agomelatine decreased number of escape failures and exerted antidepressant effect	(Bertaina-Anglade et al., 2006)
Animal model of depression	Adult mice	10 mg/kg or 40 mg/kg	Fluoxetine 18 mg/day	5 per group	Both agomelatine and fluoxetine increased swimming duration, antidepressant-like effect	(Rainer et al., 2011)
					Agomelatine at both doses increased home cage activity and ratio of night over day; normalized the disturbances of circadian rhythms	
					At both doses of agomelatine, increased the number of DCX+ cells both in dorsal and ventral hippocampal regions, an index of antidepressant action	
Animal model	Wistar rats	10-40mg/kg/d, ip	Melatonin 10 mg/kg, per os; Ramelteon 10 mg/kg, per os	5-6 per group	↓ wake duration, ↑ NREM duration, ↑ REM duration	(Descamps et al., 2009)
Animal model (trypanosoma infected)	Wistar rats	3mg/kg, sc	Melatonin 3mg/kg, sc	5-11	↑ NREM duration, ↓ REM duration, ↓ REM episodes	(Grassi-Zucconi et al., 1996)
Animal model of depression (prenatal restraint stress)	Sprague-Dawley rats	2000 ppm (food pellet)	–	10 per group	↓ mean number of wheel revolution/day, ↓ c-fos CA3, DG ↑ NREM duration, ↓ REM duration, ↓ REM episodes	(Mairesse et al., 2012)

Tableau 4 : Effets de l'agomelatine sur les rythmes, le sommeil et le comportement dans des modèles animaux
Adapté de (Srinivasan et al., 2012)

De nombreux patients participent à de multiples et longs essais médicamenteux avant de voir apparaître la rémission de leurs symptômes. Le délai d'action des antidépresseurs (3 à 4 semaines en général) constitue un problème majeur étant donné les risques de suicides rencontrés entre le moment du diagnostic d'un épisode dépressif majeur, le début de la prescription et la disparition des premiers symptômes. La recherche actuelle a entre autre pour but de raccourcir ce délai d'action en utilisant des stratégies singulières telles que la privation de sommeil ([Benedetti et al., 2014](#)) ou l'administration d'antagonistes des récepteurs 5-HT_{2C} ([Opal et al., 2013](#)).

6. La privation de sommeil, une thérapie non médicamenteuse validée dans la dépression

La dépression est très souvent associée à des troubles du sommeil représentés pour 60 à 80% des cas par des insomnies. Si de nos jours l'effet antidépresseur de la privation est unanimement établi, sa découverte résulte de l'observation clinique de patients se sentant mieux après avoir passé une nuit blanche ([Schulte, 1966](#)). La première privation totale de sommeil chez des patients dépressifs marqués d'insomnie sévère s'est révélée bénéfique dès le lendemain de l'expérimentation ([Pflug and Tolle, 1971](#)). Elle procure des effets antidépresseurs rapides pour près de la moitié des patients ([Wu and Bunney, 1990](#)). L'ampleur de l'amélioration après une nuit de privation totale de sommeil est souvent égale à celle observée après 6 semaines de traitement antidépresseur, réduisant de 50% les symptômes et établissant un score inférieur à 9 sur l'échelle de Hamilton ([Gillin et al., 2001](#), [Hemmeter et al., 2010](#)). Elle peut être totale (26 à 40h), partielle (~20h) avec cependant moins d'effets, ou sélective du sommeil paradoxal ([Benedetti and Colombo, 2011](#)). En effet, de l'observation de la suppression de sommeil paradoxal par des traitements antidépresseurs ([Riemann et al., 1990](#), [Jobert et al., 1999](#)) il a été proposé que celle-ci participe à la réponse antidépressive ([Vogel et al., 1975](#)). La privation de sommeil paradoxal requiert plusieurs semaines avant de démontrer un effet antidépresseur ([Vogel et al., 1980](#)) qui peut se retrouver au sein d'une privation totale d'une seule nuit. Elle peut être pratiquée en renfort d'une stratégie pharmacologique dans un but de potentialisation des effets ([Benedetti et al., 1997](#), [Smeraldi et al., 1999](#), [Benedetti et al., 2001](#)). Un patient ne répondant pas à un traitement pharmacologique conventionnel ni à plus de trois expérimentations de privation de sommeil est considéré comme non-répondeur. Sur l'évaluation des métabolites urinaires et du liquide cébrospinal, de hauts niveaux d'activité noradrénergique centrale, représentés par l'augmentation des concentrations en acide homovanillic, métabolite de la dopamine, favoriseraient la réponse à la privation ([Gerner et al., 1979](#), [Kuhs and Tolle, 1991](#)). Egalement, la privation de sommeil s'est révélée bénéfique dans l'amélioration de la rigidité et l'akinésie et le tremblement moteur de patients atteints de la maladie de Parkinson ([Bertolucci et al., 1987](#), [Reist et al., 1995](#)), suggérant que le bénéfice de la privation de sommeil soit médié par la libération de dopamine ([Ebert and Ebmeier, 1996](#), [Ebert and Berger, 1998](#)). Des données de neuroimagerie par tomographie à émission de positron couplé au ¹⁸F-fluorodéoxyglucose ont montré une plus forte activité métabolique au sein du cortex préfrontal orbital, médial et de la partie ventrale du cortex cingulaire antérieur de patients dépressifs en comparaison à des

non-répondeurs et des sujets sains. Les patients répondeurs à la privation sont ceux chez qui ce niveau métabolique, élevé de base, revient à la normale (Wu et al., 1999, Benedetti et al., 2009). De plus, la normalisation de l'activité préfrontale suite à une thérapie par privation de sommeil semble prédire la réponse antidépressive (Wu et al., 2001, Clark et al., 2006). L'amélioration clinique a également été corrélée à la diminution du taux de glucose métabolique local et sanguin.

Des altérations du sommeil à ondes lentes sont également rencontrées dans la dépression (Borbely and Wirz-Justice, 1982, Benca et al., 1992) et jouent un rôle dans la modulation de la symptomatologie dépressive. Des patients répondeurs dénotent d'un plus fort rebond de sommeil à ondes lentes et de temps total de sommeil lors du sommeil suivant la privation de sommeil (Duncan et al., 1980). Ainsi, il fut proposé par Borbély que le sommeil dans la dépression se caractérise par une homéostasie anormale de sommeil lent, qui peut être corrigé par une thérapie par privation de sommeil (Borbely, 1987). Puis, il a été démontré que le ratio d'activité à ondes lentes du premier cycle de sommeil lent sur le second, la nuit précédant une privation de sommeil, pouvait prédire la réponse antidépressive (Nissen et al., 2001).

Par ailleurs, la présence de polymorphismes peut être déterminante pour la réponse antidépressive. En effet, un polymorphisme situé sur le promoteur du gène du transporteur de la sérotonine est associé à une meilleure réponse à la fluvoxamine, à la paroxétine (Smeraldi et al., 1999, Zanardi et al., 2001) ainsi qu'à la privation de sommeil (Benedetti et al., 1999). Cependant, ils peuvent être contraignants notamment lors de la présence de polymorphisme sur le gène codant le récepteur 5-HT_{2A} (Benedetti et al., 2008). Il a été remarqué que, de manière identique aux traitements par ISRS, la privation de sommeil ne s'avère efficace que suite à une diminution d'expression des autorécepteurs inhibiteurs 5-HT_{1A} (Prevot et al., 1996), ce qui fut confirmé lors d'essai co-administrant du pindolol, un antagoniste 5-HT_{1A}. Enfin, renforçant la théorie neurotrophique de la dépression, une privation totale chez des patients dépressifs majeurs augmente le niveau de BDNF sérique et est corrélé avec la rémission des symptômes (Gorgulu and Caliyurt, 2009) au même titre que les antidépresseurs (Brunoni et al., 2008).

- Arguments en faveur de la privation de sommeil :

Effets rapides, efficaces et robustes, persévérant quelques jours, réponse indépendante du genre, praticable chez le sujet sains ou dépressifs et sur animal de laboratoire, facile à réaliser, peu coûteuse (Gillin et al., 2001). Mobilise les systèmes monoaminergiques (5-HT, NA, DA) (Benedetti, 2012).

- Arguments en défaveur de la privation de sommeil :

Rechute après sommeil de récupération même de quelques minutes (rôle dépressiogénique du sommeil) (Riemann et al., 1993, Wiegand et al., 1993). Peut générer des épisodes de manie/hypomanie chez les patients bipolaires (Colombo et al., 1999).

7. Stratégie de raccourcissement du délai d'action par antagonisation des récepteurs 5-HT_{2C}

L'inactivation des récepteurs 5-HT_{2C} est l'une des propriétés communément retrouvée au sein de différentes classes d'antidépresseurs : ISRS (fluoxétine), tricycliques et l'agomélatine. Un traitement subchronique (5 jours) à l'aide d'antagonistes 5-HT_{2C} (SB-242084, RS-102221) s'est révélé efficace dans divers paradigmes comportementaux tels que le test chronique de nage forcée (chronic forced swim test, cFST), le stress modéré chronique imprédictible (unpredictable chronic mild stress ou UCMS) ou la bulbectomie olfactive. L'effet antidépresseur rapide des antagonistes 5-HT_{2C} serait médié par l'augmentation de la signalisation dopaminergique mésocorticale *via* les récepteurs dopaminergiques D1 puisque l'administration de SCH-39166, un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D1, bloque ces effets comportementaux de type antidépresseurs (Opal et al., 2013). Par ailleurs, un traitement inactivant les récepteurs 5-HT_{2C} a pour effet l'activation de CREB, de « mammalian target of rapamycin (mTOR), du facteur d'élongation eucaryote (eukaryotic elongation factor 2, eEF2) et l'induction du BDNF dans le cortex préfrontal médian, effets liés à l'action antidépressive. A ce jour, aucun antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{2C} n'a été testé en clinique.

Chapitre 3 – Troubles du sommeil dans l'anxiété/dépression et traitements par des antidépresseurs

Nous ne sommes pas tous égaux face au sommeil. Tout comme la survenue des épisodes dépressifs, les recherches soutiennent que certaines personnes sont plus prédisposées à développer des troubles du sommeil tandis que d'autres semblent y être résistantes. Par exemple, les femmes souffrent plus fréquemment de troubles du sommeil que les hommes, tandis que cette différence s'accroît avec l'âge. Ainsi, les facteurs génétiques, environnementaux et personnels sont autant d'informations essentielles pour interpréter les importantes différences que nous retrouvons entre les individus.

A. Définition et échelles cliniques d'évaluation

Les troubles du sommeil, allant d'une simple gêne à un danger de mort, sont plus fréquents chez les femmes que chez les hommes et cette différence s'accroît avec l'âge. Certains troubles du sommeil sont rencontrés communément à des troubles de l'humeur, telle que la dépression. Les troubles du sommeil constituent une entité au sein des critères diagnostiques de dépression (American Psychiatric Association, 2000) et peuvent faire état de biomarqueurs dans la réponse antidépressive (Steiger and Kimura, 2010). Ils représentent un des symptômes précoces et annonciateurs d'épisodes dépressifs (Riemann et al., 2001). Ainsi, des patients exprimant des troubles du sommeil sont plus à même de développer des épisodes dépressifs que des sujets sans plainte de leur qualité de sommeil (Taylor et al., 2005). La comorbidité entre pathologies anxio-dépressives et troubles du sommeil touche plus de 50% des patients sujets à des troubles du sommeil (Kaplan and Harvey, 2009) et les troubles du sommeil sont retrouvés chez 70% des patients dépressifs (Armitage, 2007).

Selon l'International Classification of Sleep Disorders (ICSD, 2012), les troubles du sommeil peuvent être classés selon leurs pathologies, leurs causes, leurs durées et leurs formes. Ainsi, sont retrouvés liés au sommeil les troubles respiratoires (ronflement et syndrome d'apnée du sommeil), les troubles mécaniques (syndrome des jambes sans repos et mouvements périodiques des jambes), les troubles du rythme circadien (syndrome d'avance/retard de phase de sommeil, jet-lag et travail posté), les insomnies (psychiatrique, organique, médicamenteuse, comportementale), les hypersomnies (idiopathique, narcolepsie, secondaire à une dette de sommeil, médicamenteuse) et les parasomnies (terreurs nocturnes, somnambulisme, cauchemars). Enfin, si l'évaluation des troubles du sommeil réalisée sous la forme de questionnaires [échelle de somnolence d'EPWORTH et de Stanford, questionnaire de sommeil de Spiegel ou index de qualité de sommeil de Pittsburg (PSQI)] apportent un caractère subjectif et ne prennent pour ainsi dire pas en compte l'état psychologique du patient, l'enregistrement polysomnographique permet d'en apprécier leur qualité/profondeur/durée et donc permet d'apporter un point de vue objectif de la pathologie.

B. Nature des troubles du sommeil dans la dépression

Les troubles du sommeil sont fréquemment rencontrés chez les patients dépressifs. Leur co-occurrence est telle, qu'il a été suggéré qu'en l'absence de troubles du sommeil le diagnostic de dépression doit être effectué avec prudence (Jindal and Thase, 2004). Les troubles du sommeil précèdent dans 40% des cas un épisode dépressif (Taylor et al., 2005) et sont très souvent prédictifs d'un plus haut risque de comportement suicidaire (Dombrovski et al., 2007). Suite à une réponse aux traitements, la persistance de troubles du sommeil prédit robustement l'apparition d'un nouvel épisode de la pathologie (Peterson and Benca, 2006, Dombrovski et al., 2008). Les symptômes typiques des troubles du sommeil dans la dépression sont des insomnies et à plus faible taux des hypersomnies (Armitage, 2007).

1. L'insomnie

L'insomnie résulte de difficultés à initier et/ou à maintenir un sommeil et/ou à expérimenter un sommeil non-réparateur malgré des conditions optimales pour dormir et ce durant au moins quatre semaines (American Academy of Sleep Medicine, 1997). Il existe trois types d'insomnies : initiales (difficultés à initier un sommeil), intermédiaires (difficultés à le maintenir) et terminales (réveils tôt le matin). Des patients sujets à des insomnies sont dix fois plus à même de développer un épisode dépressif que des sujets sans plainte de leur sommeil. A l'inverse, des patients présentant des troubles de l'humeur présentent des taux plus élevés de troubles du sommeil. Dans la dépression majeure, l'insomnie est rencontrée dans 60 à 80% des cas (Winokur et al., 2001, Tsuno et al., 2005). Une insomnie persistante peut se révéler prédictive de l'accroissement de la sévérité et de la récurrence d'épisodes dépressifs (Taylor et al., 2005, Bauer et al., 2006, Benca and Peterson, 2008).

2. L'hypersomnie

L'hypersomnie correspond à une durée de sommeil supérieure de une à dix heures par rapport à la durée habituelle de sommeil. Elle peut se manifester par une somnolence diurne excessive et des siestes ne donnant cependant pas lieu à une impression de repos ni d'accroissement de la vigilance. L'hypersomnie ne succède pas à un manque de sommeil la nuit même si celui-ci peut être marqué par plus d'éveils nocturnes. Moins fréquente chez les patients dépressifs, l'hypersomnie tend à être caractéristique de la dépression atypique qui touche majoritairement les sujets jeunes (40% des moins de 30 ans pour 10% des cinquantenaires) (Parker et al., 2006) et les femmes quel que soit leur âge (Khan et al., 2002). Elle se rencontre également lors de dépressions bipolaires et saisonnières (Roberts et al., 2000, Posternak and Zimmerman, 2001, Kaplan and Harvey, 2009) ou lors de troubles anxieux tels que les troubles de panique et de phobie sociale (Matza et al., 2003). L'hypersomnie

peut précipiter l'apparition d'épisodes dépressifs majeurs et s'avère être un symptôme persistant à la rémission d'épisodes dépressifs (Worthington et al., 1995).

Le traitement de l'hypersomnie semblerait plus efficace avec l'aide d'inhibiteurs de la monoamine oxydase qu'avec celui d'antidépresseurs tricycliques (Quitkin et al., 1988). Si les inhibiteurs de recapture sélectifs de la sérotonine tels que la fluoxétine peuvent s'avérer inefficaces vis-à-vis de l'hypersomnie (Worthington et al., 1995), le bupropion, un inhibiteur de recapture de noradrénaline et de dopamine, est particulièrement efficace comparé aux antidépresseurs « classiques » (Baldwin and Papakostas, 2006). Enfin, ces traitements peuvent être couplés à des molécules favorisant la vigilance telles que le modafinil utilisé dans le traitement de la narcolepsie.

3. Changements d'architecture veille/sommeil dans la dépression

Il existe très souvent une perception erronée des troubles du sommeil chez les patients dépressifs qui induit une faible corrélation avec les paramètres objectifs du sommeil (Argyropoulos et al., 2003, Tsuchiyama et al., 2003). Ainsi, des patients sujets à des insomnies sur-estiment très souvent la latence d'endormissement et sous-estiment le temps passé à dormir. Pour s'affranchir de la subjectivité, la polysomnographie en laboratoire de sommeil permet d'évaluer l'architecture du sommeil et les plaintes associées. Dans la dépression, les observations polysomnographiques distinguent les paramètres suivants : la latence d'apparition du sommeil, la continuité/fragmentation du sommeil, l'efficacité du sommeil (rapport du temps passé à dormir sur le temps passé au lit), l'intensité du sommeil à ondes lentes (ou activité du sommeil à ondes lentes ou *slow wave activity*), la densité du sommeil paradoxal (fréquence des mouvements oculaires rapides) et la puissance spectrale. Ainsi, sont fréquemment retrouvées au cours des épisodes dépressifs une diminution du temps total de sommeil et de son efficacité, une augmentation de la latence d'apparition du sommeil avec toutefois une diminution de la latence d'apparition du sommeil paradoxal, une désinhibition du sommeil paradoxal, une diminution du temps passé en sommeil lent et de l'activité à ondes lentes ainsi qu'une fragmentation du sommeil (Borbely et al., 1984, Benca and Peterson, 2008). Des études ont mis en évidence une corrélation inverse entre la sévérité des symptômes sur l'échelle de Hamilton et la latence d'apparition du sommeil paradoxal (Kupfer and Foster, 1972, Kupfer et al., 1976, Spiker et al., 1978). Egalement le « delta sleep ratio » ou rapport de la première période de sommeil lent sur la seconde, indique qu'il est plus faible chez les patients dépressifs comparé aux contrôles (Kupfer et al., 1990), suggérant une régulation homéostatique anormale du sommeil lent dans la dépression (Borbely, 1987). Il est à noter qu'un faible delta sleep ratio est associé à une plus faible réponse antidépressive ainsi qu'au risque de rechute (Kupfer et al., 1990, Thase et al., 1998, Jindal et al., 2002).

C. Modèles animaux d'anxiété/dépression avec troubles du sommeil

De nombreuses revues de littérature sur les modèles de troubles du sommeil ont été réalisées et sont très complètes. Nous aborderons ici les modèles animaux exprimant des troubles du sommeil dans un contexte d'anxiété/dépression. Comme décrits dans le chapitre 2, plusieurs modèles animaux d'anxiété/dépression dérivant d'interactions sociales, de conditions stressantes, de sélections d'élevages, de constructions génétiques ou d'inductions pharmacologiques présentent des altérations de l'architecture veille/sommeil. Si la plupart des modèles animaux avec troubles du sommeil présentent, comme chez le patient dépressif, une pression de sommeil paradoxal dont la latence d'apparition se retrouve raccourcie, il existe également des modèles animaux présentant une diminution de l'état d'éveil et de sommeil paradoxal ainsi qu'une augmentation de sommeil lent. Il est à noter que pour une même méthode d'induction il existe cependant une hétérogénéité des effets du stress sur le sommeil décrits entre les différents modèles animaux (tableau 5 ci-après).

Méthode		Espèce/fond génétique	Genre	Modèle/neurochimie	Sommeil	Références
Interaction sociale	Séparation maternelle	Singe (macaque)	/	Dépression	↓ TST, ↓ REM, ↓ REM épisodes, ↑ latence REM, ↑ éveil, ↔ SWS	(Reite and Short, 1978)
	Séparation maternelle	Rat Wistar	♂	Dépression	↑ éveil, ↓ SWS, ↓ REM	(Reyes Prieto et al., 2012)
	Longue séparation maternelle	Rat	/	/	↑ éveil, ↓ REM, ↑ SWS/REM épisodes	(Hofer, 1976)
	Brève/Longue séparation maternelle + « cold-stress »	Rat Wistar	♂/♀	↑ HPA	↑ TST, ↑ SWS (%), ↑ REM, ↑ latence REM, ↓ REM épisodes	(Tiba et al., 2004, 2008)
	Brève/Longue séparation maternelle + CMS	Rat Wistar	♂	/	↑ TST, ↓ REM épisodes, ↑ éveil, ↑ SWS (%), ↓ NREM épisodes	(Mrdal et al., 2013)
	Défaite sociale	Rat Wistar	♂	Anxiété	↑ fragmentation du sommeil (↑ nbr éveils/SWS1), ↑ SWS2, ↔ REM	(Kinn et al., 2008)
		Rat Wistar	♂	Anxiété/dépression ↑ corticostérone	↑ SWS (fragmenté), ↑ REM	(Kinn Rod et al., 2014)
		Rat	♂	/	↑ TST, ↑ NREM SWA	(Meerlo et al., 1997)
		Souris C57BL/6J	♂	↑ corticostérone	↑ NREM, ↑ REM	(Meerlo et al., 2001b)
		Rattus norvegicus	♂	/	↑ NREM SWA, ↓ REM	(Meerlo et al., 2001a)
Fondé sur le stress	Modèle de stress prénatal	Rat Sprague-Dawley	♀	Dépression ↑ corticostérone	↓ éveil (%), ↑ fragmentation du sommeil, ↑ SWS1 (%), ↑ REM (%), ↑ épisodes éveil, ↑ épisodes SWS1, ↑ épisodes REM	(Dugovic et al., 1999)
		Rat Sprague-Dawley	♀	Dépression	↓ NREM, ↑ REM, ↑ REM épisodes	(Mairesse et al., 2013)
	Resignation apprise (chocs électriques)	Rat Sprague-Dawley	♂	Dépression	↓ éveil, ↑ SWS2, ↑ REM, ↓ latence REM	(Adrien et al., 1991)
		Souris BALB/cJ, C57BL/6J, CB6F1/J		Anxiété (PTSD)	↓ REM	(Sanford et al., 2003a)
		Souris BALB/cJ, C57BL/6J, CB6F1/J	/	Anxiété (PTSD)	↓ REM	(Sanford et al., 2003c)
		Souris BALB/cJ	♂	Anxiété (PTSD)	↓ puis ↑ NREM (MST), ↓ REM (SST, MST)	(Sanford et al., 2003a)
		Souris BALB/cJ	♂	Anxiété (PTSD)	↑ REM (choc évitable) vs ↓ REM/NREM (choc inévituable)	(Sanford et al., 2010)
		Rat Sprague-Dawley	♂	↑ corticostérone	↓ TST, ↓ NREM, ↓ REM, rebond de TST et de REM post-stress	(Kant et al., 1995)
		Rat Sprague-Dawley	♂	Anxiété (PTSD)	↓ REM (%), ↓ REM épisodes	(Jha et al., 2005)
		Rat Sprague-Dawley	♂	Anxiété (PTSD)	↑ NREM, ↑ REM (contexte neutre) ↓ REM (contexte de rappel de situation)	(Pawlyk et al., 2005)
		Rat Sprague-Dawley	♂	Anxiété (PTSD)	↓ seq-REM, ↑ sin-REM	(Madan et al., 2008)
		Souris swiss	♂	Anxiété (PTSD)	↑ fragmentation du sommeil (↑ épisodes de sommeil), ↑ éveil, ↓ NREM ↓ REM	(Philbert et al., 2011)
		Rat Wistar-Kyoto	♂	Anxiété (PTSD)	↑ REM total et séquentiel, ↓ REM single, ↑ fragmentation REM	(DaSilva et al., 2011)
		Rat Wistar	♂	/	↑ latence SWS1, ↑ latence REM, ↑ SWS1 (%), ↑ REM (%), ↑ épisodes d'éveil	(Vazquez-Palacios and Velazquez-Moctezuma, 2000)
	Stress chronique (modéré) imprédictible	Rat Lister hooded	♂	Anhedonie, dépression	↓ éveil actif, ↓ sommeil profond, ↑ REM, ↑ transitions → REM, ↓ latence REM	(Cheeta et al., 1997)
		Rat Sprague-Dawley	♂	Anhedonie, dépression	↑ REM, ↑ fragmentation du sommeil (↑ nbr éveils/SWS1/REM), ↓ SWS2 (%)	(Gronli et al., 2004)
		Rat Wistar	♂	/	↓ TST, ↓ SWS, ↓ REM	(Guesdon et al., 2006)
	Stress chronique d'immobilisation	Rat Wistar	♂	Anxiété	↑ REM (%) (rats SER), ↓ REM (%) (rats SRR), ↓ épisodes REM (rats SRR), ↑ TWT (%) (rats SRR), ↓ theta (hippocampe, amygdale), ↑ éveil, ↓ TST (rats SRR)	(Hegde et al., 2011)
		C57BL/6J et BALB/cJ	♂	↑ corticostérone	↑ NREM (%) modérée, ↑ SWA (%), ↑ REM (%)	(Meerlo et al., 2001b)
		Rat Wistar	♂	/	↑ REM (%), ↑ SWS (%), ↓ éveil (%), ↑ SWS2 (%), ↑ REM (%)	(Vazquez-Palacios and Velazquez-Moctezuma, 2000)
	Administration de corticostérone (0,2 mg/kg, sc)	Rat Wistar	♂	/	↑ latence SWS2, ↑ latence REM, ↓ éveil (%), ↑ épisodes d'éveil	(Vazquez-Palacios and Velazquez-Moctezuma, 2000)
Sélection d'élevage	Résignation	Souris CD1 Helpless/ROUEN	♂/♀	Dépression	↓ éveil, ↓ SWS2, ↑ SWS1, ↑ fragmentation du sommeil, ↑ REM, ↓ latence REM	(El Yacoubi et al., 2003, El Yacoubi et al., 2011)
		Souris CD1 High spontaneous helplessness	♂/♀	Dépression ↑ corticostérone	↓ éveil, ↑ SWS1/2, fragmentation du sommeil, ↑ REM, ↓ latence REM	(Popa et al., 2006)
	Extrem trait anxiety	Souris CD1 NAB, LAB, HAB	♂	Anxiété	↓ éveil, ↑ NREM, ↑ REM, ↑ delta, theta, sigma, beta (NREM/REM), ↓ theta/sigma (éveil), ↑ fragmentation, ↑ nbr épisodes éveil/NREM/REM, ↑ transitions	(Jakubcakova et al., 2012)

Méthode		Espèce/fond génétique	Genre	Modèle/neurochimie	Sommeil	Références
Sélection d'élevage	Réactivité au stress	Souris CD1 HR, IR, LR	♂	Anxiété/dépression ↑, ↔ et ↓ corticostérone	↑ éveil, ↓ NREM, ↓ SWA, ↑ REM,	(Touma et al., 2009)
		Souris CD1 HR, IR, LR	♂	Dépression ↑, ↔ et ↓ corticostérone	↑ éveil, ↓ NREM, ↑ REM, ↑ transitions NREM→REM et REM→ éveil, ↑ theta, alpha, eta	(Fenzl et al., 2011)
		Rat Wistar	♂	Faible/haut niveau d'anxiété	↓ éveil, ↑ NREM (fragmenté), ↓ REM, ↓ SWA	(Lancel et al., 2002)
Sélection génétique	Wistar-Kyoto	Rat WKY	♂	Dépression	↓ durée éveil, ↑ nbr éveil, ↓ durée SWS1/2, ↑ nbr SWS1/2, ↑ nbr REM, ↑ fragmentation du sommeil, ↓ puissance spectrale	(Dugovic et al., 1999)
	Flinder Sensitive Line (FSL)	Rat	/	Dépression	↑ TST (%), ↑ REM, ↓ latence REM	(Shiromani et al., 1988, Overstreet et al., 2005)
Construction génétique	CRH-COE-Nes CRH-COE-Cam	Souris 129S2/Sv × C57BL/6J × SJL et 129S2/Sv × C57BL/6J × CBA/J	♂	/	↑ REM, ↓ NREM	(Kimura et al., 2010)
	orexine ^{-/-}	Souris C57BL/6J-129/SvEv	♂	/	↓ activité, ↓ éveil, ↓ durée épisodes d'éveil, ↑ NREM (fragmenté)	(Chemelli et al., 1999)
					↑ instabilité du sommeil (↑ épisodes NREM, ↓ durée NREM), ↑ instabilité d'éveil (↓ durée épisodes, ↑ transitions éveil→REM), ↑ épisodes REM (dark), ↓ épisodes REM (light)	(Willie et al., 2003)
					↑ instabilité du veille/sommeil (↓ durée épisodes d'éveil et de NREM), fragmentation NREM, ↑ transitions éveil↔NREM/NREM↔REM/REM↔éveil, ↑ REM, delta NREM normal	(Mochizuki et al., 2004)
					↓ NREM profond (delta), ↓ éveil (theta), ↑ temps entre l'éveil et le NREM (stades d'éveil et de NREM moins distincts), ↑ transitions (stades plus labiles), ↓ qualité du sommeil	(Diniz Behn et al., 2010)
	Ox2R ^{-/-}	Souris C57BL/6J-129/SvEv	♂	/	↑ instabilité du sommeil (↑ épisodes NREM, ↓ durée NREM), ↑ instabilité d'éveil (↓ durée épisodes)	(Willie et al., 2003)
	MT1 ^{-/-}	Souris C3H/He	♂	/	↑ NREM, ↓ éveil, ↑ delta (NREM), ↓ theta (NREM, REM), ↓ sigma (NREM), ↓ beta (NREM), ↑ beta (REM)	(Ochoa-Sanchez et al., 2011)
		Souris C3H/He	♂	/	↓ éveil, ↓ REM, ↓ theta (REM), ↑ épisodes éveil, ↑ delta (NREM, REM), ↓ theta (NREM), ↓ sigma (NREM, REM)	(Comai et al., 2013)
	MT2 ^{-/-}	Souris C3H/He	♂	/	↓ NREM, ↑ éveil, ↑ theta (NREM), ↑ delta (REM), ↓ sigma (NREM), ↓ beta (NREM)	(Ochoa-Sanchez et al., 2011)
		Souris C3H/He	♂	/	↓ durée épisodes NREM, ↑ durée épisodes éveil, ↓ delta (NREM), ↓ delta (NREM, éveil), ↓ sigma (NREM), ↓ theta (REM)	(Comai et al., 2013)
	MT1 ^{-/-} MT2 ^{-/-}	Souris C3H/He	♂	/	↑ éveil, ↑ theta (REM, éveil), ↓ NREM, ↓ REM	
	5-HTT ^{-/-}	Souris C57BL/6J x 129/Sv	♂/♀	Anxiété/dépression	↑ REM, ↑ épisodes REM, ↓ éveil, ↑ 6-9 et 10-16 Hz	(Wisor et al., 2003)
		Bengel et al., 1998 x CD1	♂/♀		↑ REM, ↑ épisodes REM, ↑ transitions SWS→REM	(Alexandre et al., 2006)
		Souris CD1	♀	Anhedonie, Anxiété/dépression ↑ corticostérone	↑ REM, ↑ épisodes REM, ↓ latence REM, ↑ épisodes NREM, ↓ durée moyenne NREM	(Popa et al., 2008)
Pharmacologique	Traitement pCPA néonatal	Souris 5-HTT ^{-/-}	♂/♀	Anxiété/dépression	↑ REM, ↑ épisodes REM, ↑ transitions SWS→REM	(Alexandre et al., 2006)
	Traitement escitalopram neonatal	Souris swiss CD1	♀	Anhédonie, Dépression ↑ corticostérone	↑ REM, ↑ épisodes REM, ↓ latence REM	(Popa et al., 2008)
Bulbectomie olfactive	bilatérale	Rat Wistar King A	♂	↑ émotionnalité	↓ REM (%), ↓ TST, ↓ éveil, ↓ SWS	(Araki et al., 1980)
		Rat Sprague-Dawley	♂	Dépression	↑ REM, ↑ épisodes REM/NREM, ↓ NREM, ↓ durée moyenne d'éveil, ↑ transitions NREM→REM et REM→éveil, ↓ 4,5-5,25 Hz (NREM)	(Wang et al., 2012)

Tableau 5 : Modèles animaux d'anxiété/dépression exprimant des troubles du sommeil. NREM : Non-Rapid Eye Movement sleep, sommeil lent ; SWS : Slow-Wave Sleep, sommeil lent ; SWA : Slow-Wave Activity, activité à ondes lentes ; REM : Rapid Eye Movement sleep, sommeil paradoxal ; TST : Total Sleep Time, temps total de sommeil ; TWT : Total Wake Time, temps total d'éveil.

D. Choix d'un modèle animal d'étude

Si de nombreuses études se sont intéressées aux effets du stress sur l'architecture veille/sommeil suite à une séparation maternelle, un stress prénatal ou suite à une résignation acquise, ou décrivent l'influence d'antidépresseur sur l'architecture veille/sommeil en conditions non-pathologiques, très peu d'études font état de l'effet de l'administration de corticostérone, en particulier chronique, sur l'architecture veille/sommeil. Disposant d'un modèle animal de souris anxio/dépressives (modèle CORT) fondé sur une administration chronique de corticostérone, présentant une altération du rythme d'activité jour/nuit, nous nous sommes donc intéressés au sommeil dans ce modèle, jusqu'à ce jour non décrit.

E. Stratégies thérapeutiques

La prise en charge cliniques des troubles du sommeil nécessite une démarche diagnostique et thérapeutique rigoureuse devant considérer les antécédents, les caractéristiques des troubles du sommeil (circonstances d'apparition, ancienneté, forme, durée), l'existence d'une pathologie psychiatrique ou organique, ainsi que les signes d'accompagnement (phénomènes hypnagogiques, rites, ronflements), et les répercussions diurnes (céphalées, lombalgies, fatigue, somnolence diurne, troubles cognitifs, irritabilité, troubles du comportement, de l'humeur, cataplexie). Bien que les troubles du sommeil constituent une plainte subjective souvent relative à la qualité du sommeil, il est néanmoins possible d'apprécier les troubles du sommeil à l'aide d'échelles et questionnaires d'évaluation, d'agenda du sommeil, de l'actimétrie et de les objectiver par l'enregistrement polysomnographique nocturne et ses fonctions végétatives associées (cardio-respiratoires, mouvement des membres inférieurs). Si une bonne qualité de sommeil passe avant tout par une bonne hygiène de vie et de son sommeil en usant de stratégies non pharmacologiques (levers et couchers à heures régulières, prohibition de substances excitantes), l'utilisation d'agents pharmacologiques est néanmoins cruciale dans un contexte psychiatrique.

1. Effets d'antidépresseurs sur l'architecture veille/sommeil

Les antidépresseurs présentent différents effets sur l'architecture veille/sommeil. L'effet principal se retrouve dans la suppression du sommeil paradoxal ([Argyropoulos and Wilson, 2005](#), [Tsuno et al., 2005](#)) qui se retrouve tant chez les animaux de laboratoire (tableau 6) que chez les sujets sains ou dépressifs (tableau 7). Ainsi, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ([Wyatt et al., 1969](#), [Steiger et al., 1994](#)), les tricycliques ([Kupfer et al., 1978](#), [Kupfer et al., 1982](#), [Ware et al., 1989](#), [Feuillade et al., 1992](#), [Steiger et al., 1993](#), [Sonntag et al., 1996](#)), les inhibiteurs de recapture de la sérotonine ([Sharpley et al., 1996](#), [Rush et al., 1998](#)) et de la noradrénaline ([Kunzel et al., 2004](#)) et mixtes ([Kluge et al., 2007](#)) présentent cette singularité, tout en allongeant la latence d'apparition du

sommeil paradoxal. Il a donc été proposé que cette diminution intervienne dans le mécanisme d'action des antidépresseurs. Cependant, cette suppression de sommeil paradoxal ne semble pas être nécessaire pour générer des effets antidépresseurs. En effet, certains antidépresseurs tels que la trimipramine ([Sonntag et al., 1996](#)), le trazodone, le nefazodone, l'amineptine ou la mirtazapine ([Ruigt et al., 1990](#), [Aslan et al., 2002](#), [Winokur et al., 2003](#), [Schmid et al., 2006](#)) ne modifient pas le sommeil paradoxal ([Poignant, 1979](#), [Ruther, 1989](#), [Ware and Pittard, 1990](#), [Sharpley et al., 1996](#), [Rush et al., 1998](#)). De plus, de nouveaux antidépresseurs tel que le bupropion ont remis en question ce postulat en prouvant leur efficacité antidépressive tout en augmentant le sommeil paradoxal chez l'Homme ([Krystal et al., 2007](#)) (tableau 7). Initialement considéré comme marqueur de la réponse antidépressive, la notion de réduction du sommeil paradoxal semble être à présent caduque puisque de nombreuses molécules diminuent le sommeil paradoxal sans toutefois exercer d'action antidépressive. De plus, une pression de sommeil paradoxal et la diminution de sa latence d'apparition sont également observées dans le cas de schizophrénie et ont été reliées à une plus forte sévérité des symptômes ([Poulin et al., 2003](#)). Cependant, il n'existe à ce jour aucune donnée indiquant une amélioration des symptômes par la suppression pharmacologique de cette pression de sommeil paradoxal. D'autre part, la réduction de l'activité à ondes lentes (SWA) est maintenue réduite même postérieurement à la rémission des symptômes dépressifs ([Kupfer et al., 1993](#)) et son augmentation au cours d'un traitement antidépresseur est corrélée à l'intensité de la réponse antidépressive ([Luthringer et al., 1995](#)).

Classe pharmacologique	DCI	Espèce	Contexte	administration et dose	Effets sur le sommeil	Références
Tricycliques	Clomipramine	Souris	C57BL/6J	10-30 mg/kg, ip	↑ NREM, ↓ REM, ↑ δ , ↓ θ	(Steiger and Kimura, 2010)
	Imipramine	Rat	OFA naïf	Aigüe, 10 mg/kg, ip	↓ REM, ↔ SWS/éveil	(Gervasoni et al., 2002)
	Amitriptyline	Rat	Wistar naïf	50-100 mg/kg, per os	↓ REM, ↑ SWS, ↓ éveil	(Katoh et al., 1995)
ISRS	Paroxétine	Rat	OFA naïf	Aigüe, 5 mg/kg, ip	↓ REM, ↔ SWS/éveil	(Gervasoni et al., 2002)
			Hooded lister naïf	3 mg/kg, per os	↑ SWS2, ↓ REM	(Smith et al., 2002)
			Sprague-Dawley naïf	Aigüe, 1,1 et 2,2 mg/kg, ip	↓ REM	(Sanchez et al., 2007)
		Souris	C57BL/6J naïve	10 mg/kg, ip	↑ éveil, ↓ NREM	(Rahmadi et al., 2011)
	Escitalopram	Souris	C57BL/6 naïve	Aigüe, 5 et 10 mg/kg, ip	↓ REM, ↑ latence REM	(Bridoux et al., 2013)
		Rat	Wistar naïf	Aigüe, 1, 2 mg/kg, ip	↑ SWS1	(Sanchez et al., 2007)
			Wistar naïf	Chronique, 10 mg/kg, pompe osmotique	↑ éveil, ↓ REM, ↑ latence REM	(Kostyalik et al., 2014)
			Wistar naïf	Aigüe, 10 mg/kg, ip	↓ REM, ↑ latence REM	(Katai et al., 2013)
			Wistar naïf	Aigüe, 2 et 10 mg/kg, ip	↑ latence REM, ↓ REM	(Vas et al., 2013)
				Chronique 10 mg/kg/j, pompe osmotique		
			Sprague-Dawley naïf	1-2 mg/kg, ip	↑ SWS1, ↑ SWS2	(Sanchez et al., 2007)
	Fluoxétine	Rat	Sprague-Dawley Contrôle et dépression (bulbectomie)	10 mg/kg, ip	↓ REM	(Wang et al., 2012)
			Wistar naïf	5 mg/kg/j, sc	↓ TST, ↓ SE, ↑ éveil (durée, nombre), ↓ épisodes SWS1/2, ↑ durée SWS1/2, ↓ épisodes REM, ↑ latence REM	(Vazquez-Palacios et al., 2010)
		Souris	C3H/HeOuj controle	1-16 mg/kg, ip	↓ REM	(Real et al., 2009)
IRNA	Reboxétine	Rat	Sprague-Dawley naïf	Aigüe, 5 et 20 mg/kg, ip	↑ éveil, ↓ REM, ↓ SWS1	(Sanchez et al., 2007)
IRSN	Duloxétine	Rat	Sprague-Dawley naïf	Aigüe, 3,9 et 7,7 mg/kg, ip	↑ éveil, ↓ REM	(Sanchez et al., 2007)
			Wistar naïf	12,5-25 mg/kg, per os	↓ REM, ↓ SWS, ↑ éveil	(Katoh et al., 1995)
	Venlafaxine	Rat	Sprague-Dawley naïf	Aigüe, 20 et 40 mg/kg, ip	↑ éveil, ↓ REM, ↓ SWS2	(Sanchez et al., 2007)
				1, 5, 10 mg/kg, ip	↓ REM, ↑ éveil, ↓ SWS	(Salin-Pascual and Moro-Lopez, 1997)
	Milnacipran	Rat	OFA naïf	15 mg/kg, ip	↓ REM, ↔ SWS/éveil	(Gervasoni et al., 2002)
		Souris	C57BL/6J naïve	30 mg/kg, ip	↑ éveil, ↓ NREM	(Rahmadi et al., 2011)
« Séroto-mélatonnergique »	Agomélatine	Rat	Wistar	1, 3, 6 mg/kg	↑ sommeil lent léger	(Monti et al., 2001)
			Wistar naïf	10-40 mg/kg, per os	↓ éveil, ↑ SWS, ↑ REM	(Descamps et al., 2009)
			Wistar stress prénatal	2000 ppm granulés de nourriture	↓ durée REM, ↓ épisodes REM, ↑ durée NREM	(Mairesse et al., 2013)

Tableau 6 : Effets d'antidépresseurs sur le sommeil chez l'animal. DCI : dénomination commune internationale, NREM : Non-Rapid Eye Movement ou sommeil lent, REM : Rapid Eye Movement ou sommeil paradoxal, SWS : Slow Wave Sleep ou sommeil à ondes lentes, ip : intrapéritonéal, sc : sous-cutané.

Classe pharmacologique	DCI	Dose	Contexte	Score de dépression	Effets sur le sommeil	Références
Tricycliques	Clomipramine	30-100 mg/j	Sujets sains	/	↑ éveil, ↓ SWS, ↓ REM	(Steiger, 1988)
		50-200 mg/j	Dépression majeure	23→≤9 (17 item HAMD)	↓ REM	(Kupfer et al., 1994)
	imipramine	50-200 mg/j	Dépression majeure	26→6 (21 item HAMD) 33→7 (MADRS)	↔ SWS, ↓ REM	(Sonntag et al., 1996)
	Desipramine	50 mg/j	Sujets sains	/	↓ REM, ↑ latence REM	(Chalon et al., 2005)
		150 mg/j	Dépression	43→19 (17 item HRSD)	↔ SWS, ↓ REM	(Shipley et al., 1985)
	amitriptyline	75, 150 mg/j	Dépression unipolaire/ bipolaire	26→12 (21 item HAMD)	↓ REM, ↑ latence REM, ↓ latence sommeil, ↑ TST, ↓ éveil, ↓ REM, ↑ efficacité, ↑ SWS	(Gillin et al., 1978, Kupfer, 1982, Shipley et al., 1985, Gursky and Krahn, 2000, Winokur et al., 2001, DeMartinis and Winokur, 2007)
	nortriptyline	25-100 mg/j	Dépression majeure	(17 item HRSD)	↔ SWS, ↓ REM, ↓ latence REM	(Kupfer et al., 1982)
IMAO	moclobémide	300 mg/j	Sujets sains	/	↓ REM	(Steiger et al., 1994)
ISRS	paroxétine	20 mg/j	Sujets sains	/	↑ latence endormissement	(Ridout et al., 2003)
		30 mg/j		/	↑ REM (1.1 mg/kg), ↓ REM (2.2 mg/kg)	(Sharpley et al., 1996)
		20-40 mg/j	Dépression majeure	29 → 16 (♂), 9 (♀) (21 item HAMD)	↓ REM, ↑ éveils	(Murck et al., 2003)
				≤18 (HRSD)	↓ TST, ↑ perturbation sommeil, ↓ REM	(Hicks et al., 2002)
	citalopram	40 mg/j	Dépression majeure	26→14 (17 item HRSD)	↓ REM, ↑ latence REM, ↓ SWS2	(van Bommel et al., 1993)
	Fluoxétine	20 mg/j	Sujets sains	/	↑ latence sommeil, ↓ efficacité, ↑ latence REM, ↓ REM (%)	(Vasar et al., 1994)
		20-40 mg/j	Dépression	26→12 (21 item HAMD)	↓ efficacité, ↓ continuité, ↑ latence REM, ↓ REM, ↑ éveils	(Winokur et al., 2001, Winokur et al., 2003)
				23→11 (17 item HRSD)	↓ efficacité, ↓ SWS, ↑ éveils nocturnes, ↓ REM	(Rush et al., 1998)
				23→12 (17 item HAMD)	↑ latence REM, ↓ REM	(Armitage et al., 1997)
					↓ efficacité, ↑ latence REM, ↓ REM	(Gillin et al., 1997)
IRNA	reboxétine	8-10 mg/j	Dépression		↓ efficacité, ↑ éveils, ↑ SWS2, ↓ REM	(Kunzel et al., 2004)
		2 mg/j	dysthymique		↓ REM	(Ferini-Strambi et al., 2004)
IRSN	duloxétine	60,80 mg/j	Sujets sains	/	↓ REM, ↑ latence REM	(Chalon et al., 2005)
		60 mg/j	Dépression majeure	17-33 (21 item HAMD)	↑ SWS3, ↑ latence REM, ↓ REM	(Kluge et al., 2007)
	venlafaxine	75-150 mg/j	Sujets sains	/	↑ éveil, ↑ SWS1, ↓ SWS2, ↓ SWS3, ↓ REM, ↑ transitions	(Salin-Pascual et al., 1997)
		225 mg/j	Dépression majeure	35→19 (MADRS), 27→16 (21 item HAMD)	↓ TST, ↑ éveil, ↓ REM, ↑ latence REM	(Luthringer et al., 1996)
	milnacipran	50 mg/j	Sujets sains	/	↑ évaluation sommeil (adapté du LSEQ)	(Poirier et al., 2004)
IRDN	bupropion	25 mg/j	Dépression	18→4 (21 item HDRS)	↑ efficacité, ↑ REM, ↓ latence REM, ↑ REM (%)	(Nofzinger et al., 1995)
		150-400 mg/j	Dépression majeure unipolaire	20→10 (17 item HAMD)	↑/↓ latence REM (répondeurs/non-répondeurs), ↑ activité/densité REM, ↑ SWS, ↓ SWS2	(Ott et al., 2002, Ott et al., 2004)
« Séroto-mélatoninergique »	Agomélatine	5-100 mg/j	Sujets sains	/	↑ REM	(Cajochen et al., 1997)
		25 mg/j	Dépression majeure	≥22→9 (17 item HAMD)	↑ efficacité, améliore le sommeil lent	(Lopes et al., 2007)
		25, 50 mg/j		26→10 (17 item HAMD)	↑ qualité de sommeil subjective (LSEQ), ↓ somnolence diurne	(Lemoine et al., 2007)
		25, 50 mg/j		27→14 (17 item HAMD)	Amélioration items sommeil (HAMD)	(Olie and Kasper, 2007)
		25 mg/j		22→8 (17 item HAMD)	↑ efficacité, ↓ éveil intra-sommeil, ↑ SWS, ↑ ratio delta	(Quera Salva et al., 2007)
		25, 50 mg/j		23→12 (17 item HAMD)	↑ efficacité, ↑ durée SWS, ↓ insomnie primaire, intermédiaire et terminale	(Quera-Salva et al., 2010)
		25 mg/j	Dépression saisonnière	29→8 (29 item SIGH-SAD), 17→5 (21 item HAMD)	↓ Circscreen	(Pjrek et al., 2007)

Tableau 7 : Effets d'antidépresseurs sur le sommeil chez l'Homme. DCI : dénomination commune internationale, NREM : Non-Rapid Eye Movement ou sommeil lent, REM : Rapid Eye Movement ou sommeil paradoxal, SWS : Slow Wave Sleep ou sommeil à ondes lentes, ip : intrapéritonéal, MDD : Major Depressive Disorders ou dépression majeure, LSEQ : Leeds sleep evaluation questionnaire, SIGH-SAD : Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale SAD version, HRSD : Hamilton Rating Scale for Depression, ≤ : inférieur, ≥ : supérieur.

2. Conclusion des effets des antidépresseurs sur le sommeil et choix d'antidépresseurs

Compte tenu de la relation entre le sommeil et la dépression, les antidépresseurs affectent inévitablement l'architecture veille/sommeil. Les antidépresseurs génèrent différents effets sur l'architecture veille/sommeil, qu'ils soient de même classe pharmacologique ou non (voir tableau 6 et 7 ci-dessus). Ainsi, ces effets peuvent s'expliquer par leurs propriétés pharmacologiques tel que le degré d'inhibition des transporteurs de recapture de la sérotonine, de la noradrénaline, de la dopamine ou de leur affinité pour certains récepteurs tels que le 5-HT_{1A}, 5-HT₂, les adrénorécepteurs α_1 , α_2 ou histaminergiques H₁. L'effet des antidépresseurs sur le sommeil est décisif pour le clinicien qui devra choisir quelle classe pharmacologique d'antidépresseur prescrire selon le tableau clinique du patient. Si une stratégie thérapeutique par antidépresseurs chroniques peut s'avérer efficace vis-à-vis de la dépression, il n'en est pas toujours de même vis-à-vis des troubles du sommeil qui peuvent persister dans le temps et favoriser le risque de rechute et d'épisodes récurrents. Ainsi, certains médicaments prescrits pour le traitement des troubles dépressifs peuvent aggraver l'insomnie et nuire à la rémission complète des symptômes. Tel est le cas des IMAO, des tricycliques exceptée l'amitriptyline, des ISRS, de la venlafaxine et du moclobémide. A l'inverse, une sédation peut être induite par les IMAO et les tricycliques, exceptée la désipramine. Enfin, un des effets souvent relevé des antidépresseurs sur le sommeil est la suppression du sommeil paradoxal. Celle-ci se rencontre lors de traitements aux ISRS, IRSN, IMAO et aux tricycliques. Pour exemple, l'inhibition de la recapture de la sérotonine par un ISRS renforce la neurotransmission sérotoninergique dont les corps cellulaires du raphé dorsal se projettent sur les noyaux cholinergiques latérodorsaux et pédonculopontins, inhibant le sommeil paradoxal. Une augmentation de la latence d'endormissement et de survenue du sommeil paradoxal, un accroissement des éveils après l'endormissement (fragmentation du sommeil) sont également des signes rencontrés sous traitement ISRS et IMAO ([Mayers and Baldwin, 2005](#)).

Au sein des résultats expérimentaux (article 2), le choix des antidépresseurs dans le traitement des troubles du sommeil décrit dans le modèle CORT (article 1) s'est orienté vers un antidépresseur de référence, la fluoxétine. Celle-ci, par ses propriétés d'inhibition de recapture de la sérotonine et son affinité pour le récepteur 5-HT_{2C}, procure un effet anxiolytique/antidépresseur et éveillant. Egalement, nous nous sommes intéressés aux effets de l'agomélatine sur le profil atypique des troubles du sommeil du modèle CORT puisqu'elle a su auparavant démontrer son efficacité dans la resynchronisation de l'activité jour/nuit dérégulée dans le modèle CORT. Ces résultats préliminaires suggèrent des effets bénéfiques sur l'architecture veille/sommeil.

Résultats expérimentaux

- Article 1 :

NREM sleep hypersomnia and reduced sleep/wake continuity in a neuroendocrine mouse model of anxiety/depression based on chronic corticosterone administration

- Article 2 :

Beneficial effects of fluoxetine and agomelatine on CORT-induced sleep/wake disorders

Article 1 : Caractérisation des troubles du sommeil d'un modèle animal fondé sur une administration chronique de corticostérone

La comorbidité entre pathologies anxio/dépressives et troubles du sommeil touche plus de 60% des patients et les troubles du sommeil sont retrouvés chez 75% des patients déprimés. Cette comorbidité est à l'origine des difficultés rencontrées par les cliniciens souvent démunis pour proposer une thérapeutique adaptée et efficace, vis-à-vis de la pathologie dépressive et/ou des troubles du sommeil. Afin d'identifier les mécanismes unissant ces pathologies, la modélisation de cette comorbidité d'un point de vue comportemental, mais également cellulaire et moléculaire chez l'animal, est incontournable. En ce sens, le modèle CORT, mis au point par le Docteur Denis David chez le Professeur René Hen (Columbia University, NYC), reproduit les observations faites chez l'Homme en termes d'altérations de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, de comportement de type anxio/dépressif et de réponse aux antidépresseurs ([David et al., 2009](#), [Rainer et al., 2011](#)). Si ce modèle présente une altération de l'activité jour/nuit rectifiée suite à des traitements chroniques de type antidépresseurs, représentés par la fluoxétine et l'agomélatine ([Rainer et al., 2011](#)), **il n'existe cependant aucune information sur les altérations de l'architecture veille/sommeil de ce modèle et l'influence d'antidépresseurs**. De manière générale, il existe peu de données sur le sommeil de modèles animaux de dépression reposant sur une administration chronique de corticostérone. Ainsi, nous avons cherché à caractériser les troubles du sommeil suspectés dans le modèle CORT au moyen d'enregistrements polysomnographiques (2xEMG, 2xEOG, 2xEEG) sur 24h. Ces résultats sont présentés au sein de l'article 1.

Article 1 : NREM sleep hypersomnia and reduced sleep/wake continuity in a neuroendocrine mouse model of anxiety/depression based on chronic corticosterone administration

Y. Le Dantec, G. Hache, J.P. Guilloux, B.P. Guiard, D.J. David, J. Adrien, P. Escourrou

Neuroscience (10.1016/j.neuroscience.2014.05.050)

Question posée :

La modélisation d'un état d'anxiété/dépression chez la souris par l'administration chronique de corticostérone (modèle CORT) induit-elle des troubles du sommeil tels ceux observés chez l'Homme et au sein des autres modèles animaux de la pathologie ?

Résumé :

Les troubles du sommeil sont en étroite relation avec la pathologie dépressive. Afin d'étudier cette dernière l'utilisation de modèles animaux est primordiale. Dans cette étude nous avons utilisé le modèle de souris anxio/dépressives « CORT », reposant sur une administration chronique (4 semaines) de corticostérone dans l'eau de boisson. Ce modèle disposant d'une atténuation du rythme circadien d'activité en cage familière suggère la présence de troubles du sommeil. Après avoir reproduit et confirmé le phénotype au travers de tests comportementaux prédictifs d'un comportement anxio/dépressif (test en champ ouvert, test de l'hypophagie induite par la nouveauté et état du pelage), nous avons effectué une chirurgie de pose d'électrodes polysomnographiques (2xEMG, 2xEOG, 2xEEG) et enregistré le sommeil des animaux durant 24h. Nous avons caractérisé le sommeil des souris CORT jusqu'alors inconnu. Ces souris présentent une augmentation du temps total de sommeil, se manifestant par une intrusion de sommeil lent (NREM) au cours de la période (active) d'obscurité. L'architecture veille/sommeil présente une diminution de continuité du fait d'une plus forte occurrence d'épisodes d'éveil et de micro-éveils venant fragmenter le sommeil et d'une augmentation des transitions vers le sommeil lent (NREM) et vers l'éveil (instabilité). Egalement, ces animaux présentent une diminution de sommeil paradoxal (nombre et durée) en début de phase (inactive) lumineuse comparé aux animaux contrôles. Enfin, l'établissement de corrélations entre les troubles du sommeil et le phénotype anxio/dépressif relie le comportement d'anxiété aux troubles de sommeil paradoxal (REM) et les troubles de sommeil lent (NREM) au comportement d'anxiété/dépression.

NREM SLEEP HYPERSOMNIA AND REDUCED SLEEP/WAKE CONTINUITY IN A NEUROENDOCRINE MOUSE MODEL OF ANXIETY/DEPRESSION BASED ON CHRONIC CORTICOSTERONE ADMINISTRATION

Y. LE DANTEC,^{a,*} G. HACHE,^a J. P. GUILLOUX,^a
B. P. GUIARD,^a D. J. DAVID,^a J. ADRIEN^c AND
P. ESCOURROU^{a,b}

^a Univ Paris-Sud, EA3544, Faculté de Pharmacie, 92296 Châtenay-Malabry cedex, France

^b Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Antoine Bécclère, Département de Physiologie, Centre de Médecine du Sommeil, 92141 Clamart cedex, France

^c UMR975, CRicm – INSERM/CNRS/UPMC, Neurotransmetteurs et Sommeil, Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, Université Pierre et Marie Curie – Paris VI, 91 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

Abstract—Sleep/wake disorders are frequently associated with anxiety and depression and to elevated levels of cortisol. Even though these alterations are increasingly sought in animal models, no study has investigated the specific effects of chronic corticosterone (CORT) administration on sleep. We characterized sleep/wake disorders in a neuroendocrine mouse model of anxiety/depression, based on chronic CORT administration in the drinking water (35 µg/ml for 4 weeks, “CORT model”). The CORT model was markedly affected during the dark phase by non-rapid eye movement sleep (NREM) increase without consistent alteration of rapid eye movement (REM) sleep. Total sleep duration (SD) and sleep efficiency (SE) increased concomitantly during both the 24 h and the dark phase, due to the increase in the number of NREM sleep episodes without a change in their mean duration. Conversely, the total duration of wake decreased due to a decrease in the mean duration of wake episodes despite an increase in their number. These results reflect hypersomnia by intrusion of NREM sleep during the active period as well as a decrease in sleep/wake continuity. In addition, NREM sleep was lighter, with an increased electroencephalogram (EEG) theta activity. With regard to REM sleep, the number and the duration of episodes decreased, specifically during the first part of the light period. REM

and NREM sleep changes correlated respectively with the anxiety and the anxiety/depressive-like phenotypes, supporting the notion that studying sleep could be of predictive value for altered emotional behavior. The chronic CORT model in mice that displays hallmark characteristics of anxiety and depression provides an insight into understanding the changes in overall sleep architecture that occur under pathological conditions. © 2014 IBRO. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Key words: sleep disorders, hypersomnia, sleep/wake continuity, corticosterone, anxiety/depression, behavior.

INTRODUCTION

Sleep disorders are one of the early clinical symptoms observed in mental diseases, including depression (Riemann et al., 2001). Subjects with altered sleep patterns are ten times more likely to develop depression than individuals without sleep complaints (Taylor et al., 2005). Conversely, 50–90% of depressed patients exhibit poor sleep quality (Armitage, 2007). Sleep disorders encountered in depressive conditions can include some types of insomnia (20–80%) or hypersomnia (10–40%) (Kaplan and Harvey, 2009). According to clinical studies, the main sleep disturbances associated with depression are difficulties to initiate sleep and to maintain it, with early morning awakenings. Moreover, sleep architecture is modified by an increase in rapid eye movement (REM) sleep propensity leading to reduced REM sleep latency, reduced non-rapid eye movement (NREM) sleep and sleep fragmentation. This leads to poor sleep quality and decreased continuity of sleep (Gronli et al., 2004).

Numerous studies have described sleep/wake disorders in stress-related animal models that recapitulate the physiopathology of anxiety/depression but none has focused on the specific effects of chronic corticosterone (CORT) administration on sleep. We recently developed a translational model, based on long-term oral CORT exposure (David et al., 2009), mimicking the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis dysfunctions observed in depressed patients (Nemeroff, 1998; Holsboer, 2000). The CORT model is a chronic exposure method optimized for use in modeling the persistent anxiety/depression-like state in rodents. It allows

*Corresponding author. Address: Univ Paris-Sud, EA3544, Faculté de Pharmacie, 5, rue Jean-Baptiste Clément, 92296 Châtenay-Malabry cedex, France. Tel: +33-1-46-83-53-61; fax: +33-1-46-83-53-55.

E-mail address: yannick.ledantec@gmail.com (Y. Le Dantec).

Abbreviations: β-CD, β-cyclodextrin; CORT, corticosterone; CRH, corticotrophin-releasing hormone; EEG, electroencephalogram; EMG, electromyogram; EOG, electrooculogram; GR, glucocorticoid receptor; HPA, hypothalamo–pituitary–adrenal axis; MA(s), microarousal(s); MR, mineralocorticoid receptor; NREM sleep, non-rapid eye movement sleep; NSF, Novelty-suppressed feeding; OF, open field; REM sleep, rapid eye movement sleep; SCN, suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus; SE, sleep efficiency (ratio of total sleep time/total recording time); SD, sleep duration; Veh, Vehicle.

the assessment of multiple behavioral tests in the same animals using an etiologically relevant model of depression that is easily replicable between and within laboratories (David et al., 2009; David et al., 2010; Gould, 2011; Mendez-David et al., 2013). Chronic CORT administration induces high emotionality, associated with a decrease in neurogenesis (David et al., 2009) and altered pain sensitivity (Hache et al., 2012). Such behavioral and neurochemical alterations are reversed by classical and innovative antidepressants (Rainer et al., 2011; Hache et al., 2012). Interestingly, our group recently reported in this model a flattened circadian rhythm and decreased activity in the home-cage, especially during the dark phase (Rainer et al., 2011). Because such alterations might parallel sleep/wake modifications, we investigated, in this neuroendocrine mouse model with altered emotional behavior, the actual sleep/wake disorders in relation to the anxiodepressive-like phenotype.

EXPERIMENTAL PROCEDURES

Animals

Twenty-four to twenty six adult male C57BL/6J mice (Janvier Labs, Saint-Quentin Fallavier, France), 7–8 weeks old (20–25 g) at the beginning of the treatment, were used in experiments. Mice were group-housed (five per cage) and kept under standard conditions: 12-h light/dark cycle with lights on at 7:00 AM, 21 °C \pm 1 °C, 60% relative humidity, food (standard A04 SAFE food pellet) and water available *ad libitum*, throughout the experimental period. After a 4-week treatment by corticosterone (CORT-mice) or β -cyclodextrin (β -CD) (vehicle-mice), mice underwent a surgical implantation of electrodes for sleep evaluation. Mice were isolated from the recovery surgical period (1 week) until the end of the experiment in order to prevent the animals gnawing at electrode connectors. Separated groups ($n = 8$ – 10) were used to assess novelty-suppressed feeding test to investigate if sleep modifications could be correlated with this composite behavioral test. Throughout the study, we have selected only animals for which we obtained perfect sleep recordings and used behavioral results obtained in the same animals to correlate both parameters (sleep and behavior). All testing was conducted in compliance with protocols approved by the Institutional Animal Care and Use Committee (Council directive 87-848, October 19, 1987, Ministère de l'Agriculture et de la Forêt, Service Vétérinaire de la Santé et de la Protection Animale; permission 92-256B to D.J.D.).

Drugs and reagents

The dose and duration of vehicle and CORT treatments were selected based on previous studies (David et al., 2009; Rainer et al., 2011). The vehicle solution (0.45% β -CD) was made by dissolving β -CD powder (Sigma–Aldrich, Saint-Quentin Fallavier, France) in water (20%) with magnetic agitation and then diluted until the appropriate concentration (0.45%). The CORT solution (35 μ g/ml equivalent to about 5–7 mg/kg/d), was prepared by

dissolving the CORT powder (Sigma–Aldrich, Saint-Quentin Fallavier, France) by a sonication step in 20% vehicle solution. CORT treated-mice received 35 μ g/ml CORT dissolved in β -CD and control mice receive β -CD (0.45%) alone. All treatments (vehicle and CORT), were administered per os in drinking water available *ad libitum*, delivered in opaque black bottles and changed every 4 days.

Behavioral tests

Open field (OF) test. This behavioral test characterizes anxiety-like behavior (Prut and Belzung, 2003; Dulawa et al., 2004; David et al., 2009). Measured parameters are entries and time spent at the center (defined by 21 \times 21 cm² virtual area and assimilated as an anxiety-like area), at the periphery, locomotor activity and ambulatory distance during 30 min. Infra-red wall sensors in plexiglas open field boxes 43 \times 43 cm² (Med, Associates, Georgia, VT, USA) allowed to record measured parameters. An anxiety-like phenotype was associated with decreased values of number of entries and time spent in the center.

Fur coat state test (CT). This test evaluates the depression-like state of CORT-mice via their grooming capacity by assigning a fur coat state score (Griebel et al., 2002; Santarelli et al., 2003; Surget et al., 2008). The total score of animals was defined as the sum of scores from five body parts. An animal not prone to depression-like phenotype will have a normal grooming activity and a net coat condition with a low score, and conversely.

Novelty-suppressed feeding (NSF). NSF paradigm is a conflict test that elicits competing motivational situation between feeding desire and the aversion that can have animals to move and venture in a novel environment brightly lit at the center (anxiety-like area). As previously described (Santarelli et al., 2003; David et al., 2009), 24 h before the test, animals were put in fasted condition and home cages and grids were changed. NSF apparatus was a rectangular box (50 \times 40 \times 20 cm) filled with sawdust with a similar granule that those usually used and placed at the center of the box. Before the test, each animal was weighed to estimate the loss of weight due to the 24-h food deprivation. This test, carried out over 10 min (maximal period), measured the latency to feed in an aversive environment. After the test, animals were returned to their home cages to evaluate the food consumption of a pellet during 5 min. An anxiety/depressive-like phenotype was linked to increased latency to feed.

All behavioral tests were conducted with and without the knowledge of the treatment arm of the mice studied.

Surgical procedure of implantation of electrodes for polygraphic sleep-wakefulness monitoring

All mice were implanted with electrodes for polygraphic sleep/wake monitoring (enamelled nichrome wire,

diameter 150 μ m) on a stereotaxic frame under anesthetic conditions made of a mixture of ketamine (Imalgène 1000)/xylazine (1% Rompun) (100/5 mg/kg, intraperitoneally) (Tissier et al., 1993; Boutrel et al., 1999). Body temperature was maintained at 37 °C using a heating pad and a rectal temperature probe. An application of ophthalmic ointment (Liposic, Chauvin Laboratory, BAUSCH & LOMB, Montpellier, France) was placed on the eyes to prevent drying of the cornea. The skin was previously sanitized with betadine. As previously described (Popa et al., 2005; Real et al., 2007), cortical electroencephalographic (EEG) electrodes were inserted epidurally through the skull over the right cortex (2 mm lateral to the sagittal line, 2 mm posterior to the bregma line) and over the cerebellum (at midline, 2 mm posterior to the lambda line). Electrooculogram (EOG) electrodes were positioned subcutaneously on both sides of the left eye and electromyogram (EMG) electrodes were inserted into the cervical portion of the trapezoid muscles. All polygraphic sleep/wake electrodes were fixed to the skull by acrylic dental cement (Super Bond Dentalon Plus, GACD, France) and then welded to a mini six-channel connector (F206D, Antelec, France) also embedded in cement. After surgery, mice were accustomed to the recording procedure in individualized custom-made Plexiglas recording cages (19 × 19 × 30 cm). Mice were habituated to both the recording wardrobe and custom-made connecting cables (M206D, Antelec, France) during last 4 days of the total recovery period.

Sleep/wake recordings, scoring and sleep parameters

Sleep/wake recordings. Spontaneous sleep/wakefulness recordings were performed during a 24-h period starting at 7:00 PM when the lights went off, in a sound-attenuated, ventilated and temperature-controlled wardrobe. To allow freedom of movement during the recording time, recording cables were connected to a collector rotating ring (ref. SL6C/SB, Bilaney, Plastics One). Polygraphic tracings (EEG, EMG and EOG signals) were amplified and recorded by an Embla A10[®] system and the software Somnologica[®] (Medcare, Reykjavik, Iceland) and fed into a computer at a sampling frequency of 100 Hz for neck EMG and EOG and 200 Hz for EEG (Real et al., 2007). All signals were filtered at 50 Hz to eliminate powerline artifacts.

Scoring. Sleep/wake architecture was analyzed by visual inspection of muscular activity (EMG), eye movements (EOG) and cerebral activity (EEG) signals by scoring 10-s epochs (Somnologica 2 software, Medcare, Reykjavik, Iceland) according to standard criteria (Boutrel et al., 2002; Lena et al., 2004). Thus, waking state was characterized by high muscular activity, eye movements and a cerebral activity with high frequency (8–30 Hz) and low amplitude. NREM sleep was defined by low muscular activity, lack of eye movements and cerebral activity with high amplitude but low frequency (0.5–4.99 Hz). REM sleep was characterized by muscle atonia, bursts of rapid-eye movements and cerebral activity with mixed frequency (5–29.99 Hz) and low amplitude

close to that of wakefulness. Microarousals (MAs) were scored as single events occurring during NREM sleep (Lena et al., 2004). Defined as a transient (less than 10 s) reduction in EEG power, they are frequently associated with several peripheral signs such as a slight muscular (EMG) activation, heart beat acceleration and respiratory events (Lena et al., 2004; Alexandre et al., 2008). Counted as single events that do not cause an increment in the waking time or the number of state transitions, MAs are different from wake episodes. Numbers of MAs were used to assess the stability of NREM sleep (Lena et al., 2004; Alexandre et al., 2008). Because mice have polyphasic sleep, we characterized sleep changes during the whole recording time (24 h) but also distinguished the dark phase (7:00 PM to 7:00 AM) and the light phase (7:00 AM to 7:00 PM).

Sleep/wake parameters. Sleep latencies. NREM sleep latency was visually determined as the duration from at least three consecutive epochs (i.e. 30 s) spent in wakefulness to the appearance of three or more consecutive epochs scored as NREM sleep (Veasey et al., 2000). REM sleep latency was determined by the time elapsed from sleep onset, after the animal had been awakened, to the two first REM sleep epochs (Popa et al., 2005). In this study, sleep latency was measured from the beginning of the dark phase, corresponding to the start of recordings at 7:00 PM after animals have been awakened during 2 min. Since animals were continuously recorded during 24 h and to avoid environmental influences that might have represented confounding factors in sleep/wake recordings (i.e. not to wake up spontaneously sleeping animals), sleep latency in the light phase was measured individually from the moment when animals were awake after lights on.

Total sleep duration (SD) and sleep efficiency (SE). Total sleep duration was investigated summing the time spent in NREM sleep and the time spent in REM sleep, during 24 h, the dark and the light phases (Veasey et al., 2000). Sleep efficiency was obtained by dividing the time spent in both NREM and REM sleep (sleep duration) by the corresponding recording time (24-h, 12-h dark and 12-h light) (Veasey et al., 2000).

State transitions. As previously described (Takahashi et al., 2008), sleep/wake transitions from one vigilance state to another were determined in order to investigate the sleep/wake continuity (Lena et al., 2004; Alexandre et al., 2006). For transitions from NREM sleep to wake, onset of wake was determined by the first sign of EEG desynchronization. Onset of sleep was defined by the first appearance of synchronized EEG. For NREM sleep to REM sleep and REM sleep to wake transitions, the onset and end of REM sleep were defined, respectively, by the appearance of continuous rhythmic theta waves on the cortical EEG and by the interruption of sustained theta waves and the onset of desynchronized EEG.

EEG power spectral analysis. We performed a classical power spectrum analysis (Alexandre et al.,

2008; Popa et al., 2008) using the Somnologica® software (Medcare, Reykjavik, Iceland). For each animal, a spectrogram was obtained by fast Fourier transform (FFT) on 10 s periods and the values for power spectra were divided into four frequency bands: delta (0.5–4.99 Hz), theta (5–9.99 Hz), alpha (10–14.99 Hz) and beta (15–29.99 Hz). The EEG power spectra for each of the four frequency bands were expressed as a percentage of the mean EEG power over all frequency bands and were compared between vehicle and CORT-treated mice.

Study design

The animals were subjected to 4 weeks of phenotypic induction (35 µg/ml in drinking water) or maintained in control condition. Subsequently, the behavioral study was performed including the open field paradigm, the novelty-suppressed feeding test and the fur coat state score test. After validation of the anxio/depressive-like phenotype, animals were submitted to polysomnographic electrodes surgery and then left for a week's recovery before sleep/wake recordings.

Statistical analysis

All results (behavioral tests and sleep/wake records) were expressed as mean \pm standard error mean (S.E.M.). All data were analyzed by Statview 5.0 software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Significance was tested according to Student *T*-test or an analysis of variance (two-way ANOVA) using treatment and time as factors and followed by a post-hoc Fischer's PLSD test in the case of statistically significant differences between the treatment groups. Relationships between behavioral parameters and sleep/wake impaired parameters were assessed by Pearson's correlation analysis. The significance level was set at: $*p < 0.05$.

RESULTS

Changes in the sleep/wake architecture

Considering that mice have polyphasic sleep, we investigated the variation of sleep/wake architecture during 24 h, the dark and the light phases separately.

A holistic view of 24-h sleep/wake recordings of each treatment group is indicated by hypnograms in Fig. 3E.

Sleep duration and sleep efficiency. In CORT-treated mice compared with controls, an increase in the total sleep duration (+4.8%, Fig. 1A) and sleep efficiency (+3.7%, Fig. 1D) was observed during the 24-h recording ($F_{1,48} = 5.2$; $*p < 0.05$ and $F_{1,48} = 5.3$; $*p < 0.05$).

These modifications were significant only during the dark phase, with total sleep duration was raised by 10.9% ($F_{1,48} = 6.5$; $*p < 0.05$; Fig. 1B) and sleep efficiency by 9.2% ($F_{1,48} = 6.6$; $*p < 0.05$; Fig. 1E) compared with controls.

In the light phase, total sleep duration (Fig. 1C) and sleep efficiency (Fig. 1F) were not different from controls (479.35 \pm 7.34 min in CORT-treated mice versus 475.08 \pm 5.83 min in controls; $F_{1,48} = 0.2$; $p = 0.65$

and 0.67 ± 0.001 in CORT-treated mice versus 0.66 ± 0.008 in controls; $F_{1,48} = 0.2$; $p = 0.65$, respectively).

Duration and number of sleep/wake episodes. During the dark phase. In CORT-treated mice compared with controls, total wake duration decreased (−7.8%) during several hourly periods ($F_{1,48} = 6.5$; $*p < 0.05$; Fig. 2A) to the benefit of a 12.4% increase in total NREM sleep duration ($F_{1,48} = 9.4$; $**p < 0.01$; Fig. 2C). In this same time window, the mean duration of wake episodes decreased by 20.2% (Fig. 2B) while their number increased by 18.6% (Fig. 3A) ($F_{1,48} = 14.5$; $***p < 0.001$ and $F_{1,48} = 4.2$; $*p < 0.05$, respectively). During the dark phase, the number of NREM sleep episodes increased by 19% ($F_{1,48} = 4.3$; $*p < 0.05$; Fig. 3B) while their mean duration was unchanged (4.4 ± 0.22 min in CORT-treated mice versus 4.53 ± 0.18 min in controls). Moreover, CORT-treated mice exhibited more microarousal events than controls (+36.4%, $F_{1,48} = 5.7$; $*p < 0.05$; Fig. 3D). Thus, during the dark phase when mice are essentially active, CORT-treated mice have more intrusion of NREM sleep episodes (Figs. 2C, 3B) that interrupts wake episodes, the latter being therefore more numerous but of shorter mean duration (Figs. 2A, B, 3A, E).

During the light phase. In CORT-treated mice compared with controls, the major sleep changes observed during the light phase concerned mainly REM sleep. Thus, there was a 14.8% decrease in the total REM sleep duration from 08:00 AM to 10:00 AM ($F_{1,48} = 12.9$; $***p < 0.001$; Figs. 2E, 3E). A similar trend of decreased number of REM sleep episodes was observed (47.87 ± 2.16 versus 42.31 ± 2.03 ; $F_{1,48} = 3.5$; $p = 0.06$) (Fig. 3C) while their mean duration was unchanged (1.25 ± 0.37 min in CORT-treated mice versus 1.29 ± 0.033 min in controls, $F_{1,48} = 1.3$; $p = 0.26$; Fig. 2F).

Transitions between sleep/wake stages. During the dark phase, CORT-treated mice exhibited an increase in the number of transitions from wake to NREM sleep (+16.3%; $F_{1,48} = 4.2$; $*p < 0.05$) and from NREM sleep to wake (+29.1%; $F_{1,48} = 5.8$; $*p < 0.05$) (Fig. 4A). These increases parallel those observed in the number of wake and NREM sleep episodes described above (Fig. 3A, B).

During the light phase, an increase in the number of transitions from NREM sleep to wake (+34.8%; $F_{1,48} = 7.9$; $**p < 0.01$) and a decrease in those from NREM sleep to REM sleep (−18.5%; $F_{1,48} = 13.8$; $***p < 0.001$) and from REM sleep to wake (−18.6%; $F_{1,48} = 13.9$; $***p < 0.001$) was observed in CORT-treated mice compared to controls (Fig. 4B). These modifications parallel the decreased number and total duration of REM sleep episodes observed at the beginning of the light phase in CORT-treated mice as described above (Fig. 2E, Fig. 3C).

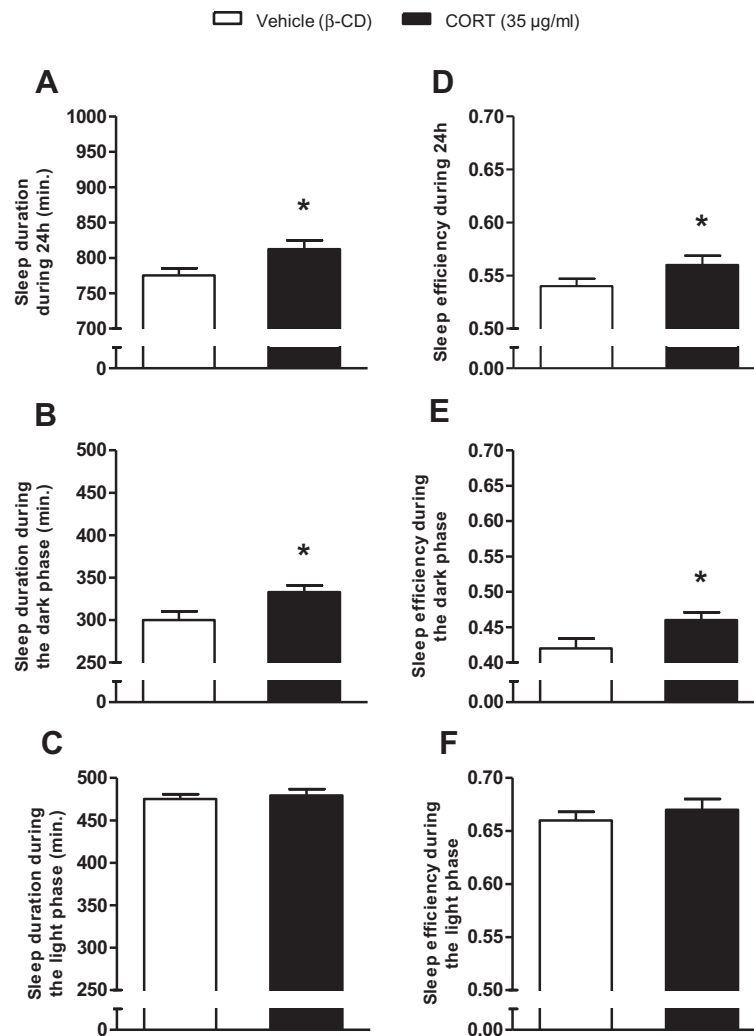


Fig. 1. Effects of a 4-week corticosterone treatment (35 µg/ml per os) on sleep duration and sleep efficiency. Total sleep duration during (A) the 24-h recording time, (B) over the dark phase (12 h) and (C) over the light phase (12 h). Sleep efficiency during (D) the 24-h recording time, (E) over the dark phase (12 h) and (F) over the light phase (12 h). Values plotted are mean \pm S.E.M. ($n = 24$ –26 per groups); * $p < 0.05$ in ANOVA analysis followed by a Fischer's post hoc test in comparison to the β -cyclodextrin (0.45%)-treated group. β -CD, β -cyclodextrin; CORT, corticosterone.

NREM and REM sleep latencies. During the dark phase, CORT-treated mice exhibited no significant change in NREM sleep latency (34 ± 8 min in CORT-treated mice versus 24.9 ± 6.7 min in controls; $F_{1,48} = 0.8$; $p = 0.38$) nor REM sleep latency (82 ± 16 min in CORT-treated mice versus 69.8 ± 15.6 min in controls; $F_{1,48} = 0.3$; $p = 0.6$). Likewise to the dark period, there was no significant changes during the light phase in NREM (28.6 ± 4.4 min in CORT-treated mice versus 25.8 ± 3.8 min in controls; $F_{1,48} = 0.2$; $p = 0.6$) and REM (13.4 ± 1.7 min in CORT-treated mice versus 16.3 ± 2.1 min in controls; $F_{1,48} = 1.2$; $p = 0.3$) sleep latencies.

EEG power spectrum analysis

In CORT-treated animals, the power of the theta band (5–9.99 Hz) during NREM sleep increased by 5.2% during the 24-h recording time ($F_{1,48} = 4.4$; * $p < 0.05$;

Table 1). The other bands (delta, alpha and beta) were not altered.

During the dark phase, after chronic CORT-treatment, a 9.1% increase in the NREM EEG power spectrum for theta waves ($F_{1,46} = 10.5$; ** $p < 0.01$; Table 1) was noted, as during the 24-h recording time, without EEG power spectrum compensation in other analyzed vigilance states.

During the light phase, there were no significant changes in EEG power spectrum regardless of the sleep/wake stage (see Table 1).

Emotion-related behavior in CORT-treated mice

In the open field paradigm, the number of entries in the center decreased by 30.75% ($F_{1,48} = 23.07$; *** $p < 0.001$; Fig. 5A), time in the center by 36.5% ($F_{1,48} = 17.6$; *** $p < 0.001$; Fig. 5B) and distance ratio by 13.3% ($F_{1,48} = 6.4$; * $p < 0.05$; Fig. 5C) in CORT-treated mice compared with controls.

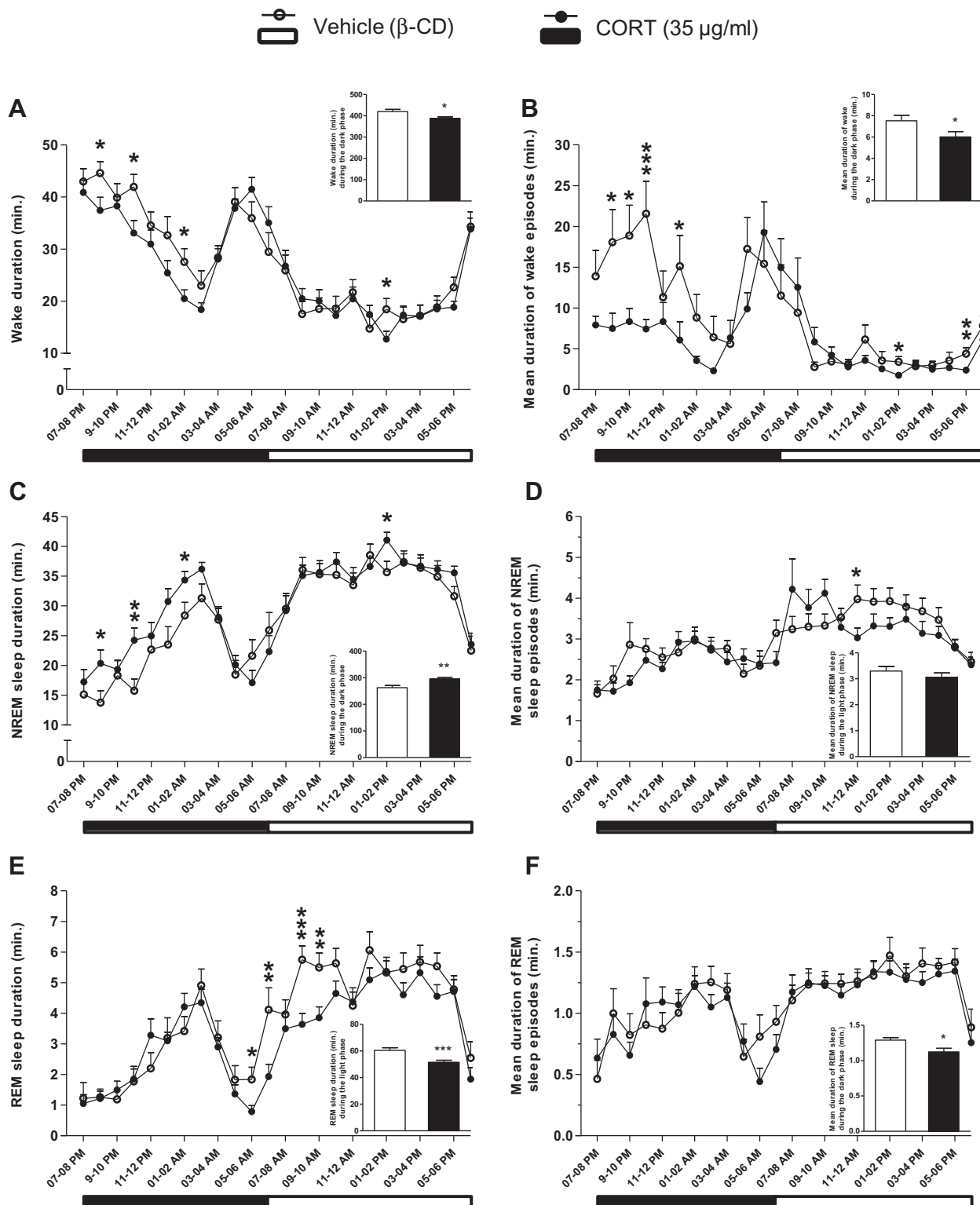


Fig. 2. Effects of a 4-week corticosterone treatment (35 μg/ml per os) on the sleep/wake pattern during the 24-h recording time. (A) Total wake duration (minutes). (B) Mean duration of wake episodes (per hour). (C) Total NREM sleep duration (minutes). (D) Mean duration of NREM sleep (per hour). (E) Total REM sleep duration (minutes). (F) Mean duration of REM sleep (per hour). Values plotted are mean \pm S.E.M. ($n = 24$ –26 per groups); * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$ in ANOVA analysis followed by a Fischer's post hoc test in comparison to the β -cyclodextrin (0.45%)-treated group. β -CD, β -cyclodextrin; CORT, corticosterone. Black bars under the X-axis represent the dark phase (7:00 PM to 7:00 AM) and white bars the light phase.

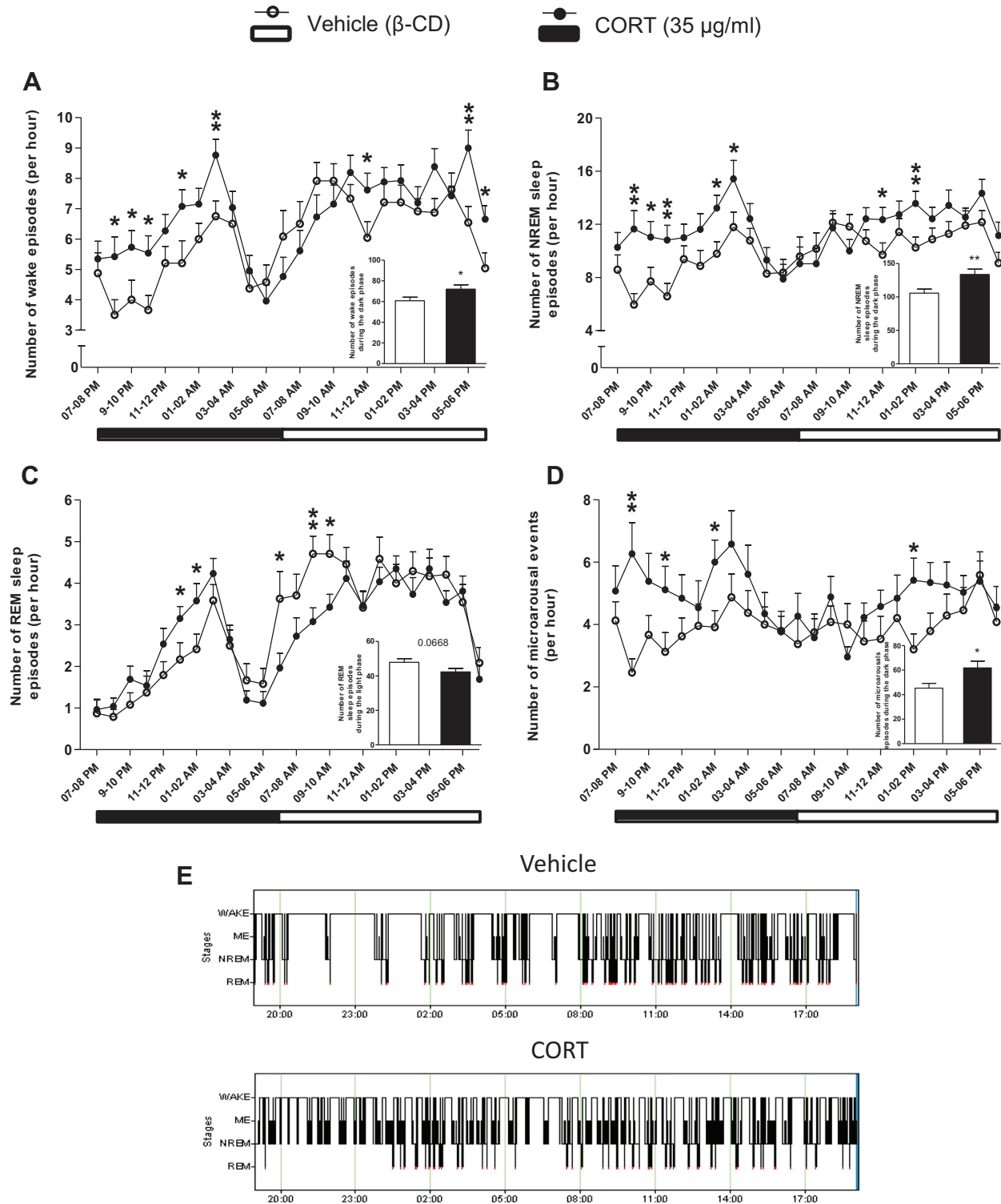


Fig. 3. Effects of a 4-week corticosterone treatment (35 $\mu\text{g/ml}$ per os) on the number of wake (A), NREM sleep (B), and REM sleep (C) episodes and micro-arousal (D) events per hour and during the 24-h recording time. Values plotted are mean \pm S.E.M. ($n = 24\text{--}26$ per groups); * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ in ANOVA analysis followed by a Fischer's post hoc test in comparison to the β -cyclodextrin (0.45%)-treated group. β -CD, β -cyclodextrin; CORT, corticosterone. Black bars under the X-axis represent the dark phase (07:00 PM to 07:00 AM) and white bars the light phase. (E) Representative hypnograms of a vehicle-treated mouse (top) and of a CORT-treated mouse (bottom). ME, microarousal events; NREM, NREM sleep episodes; REM, REM sleep episodes.

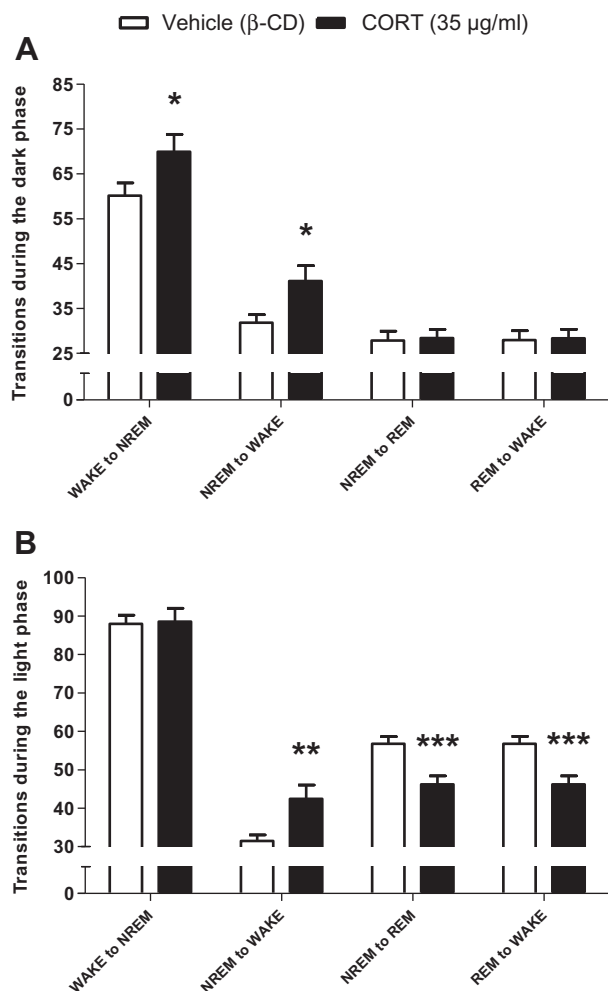


Fig. 4. Effects of a 4-week corticosterone treatment (35 µg/ml per os) on the sleep/wake transitions. (A) Number of transitions between vigilance states during the dark phase (12 h). (B) Number of transitions between vigilance states during the light phase (12 h). Values plotted are mean ± S.E.M. ($n = 24$ – 26 per groups); * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$ in ANOVA analysis followed by a Fischer's post hoc test in comparison to the β-cyclodextrin (0.45%)–treated group. β-CD, β-cyclodextrin; CORT, corticosterone.

In the fur coat state score test, chronic CORT treatment increased the deterioration of fur coat state by 1164.4% ($F_{1,48} = 57.5$; *** $p < 0.001$; Fig. 5D).

In the NSF, CORT-treated mice exhibited an increase by 86.4% in the latency to feed ($F_{1,21} = 14.9$; *** $p < 0.001$; Fig. 5E) without any changes in home-cage food consumption (0.614 ± 0.037 versus 0.595 ± 0.075 , $F_{1,21} = 0.055$; $p = 0.8173$).

Correlations between sleep/wake architecture and behavioral parameters in the CORT model; prediction of the anxiety/depressive-like phenotype by sleep/wake alterations

To determine the relationship between anxio/depressive-like behavior and sleep/wake alterations, we tested correlations between both types of parameters.

In an anxiety-sleep correlation analysis, under CORT-treatment, entries in the center of the open field correlated

with the number of REM sleep episodes during the 24-h recording time ($F_{1,25} = 7.9$; $R^2 = 0.248$; $p = 0.0096$; Fig. 6A) and with the number of REM sleep episodes during the light phase ($F_{1,25} = 4.6$; $R^2 = 0.163$; $p = 0.0411$; Fig. 6B).

In an anxio/depressive-sleep correlation analysis, under CORT condition, the latency to feed in the NSF correlated with the NREM duration during the dark phase ($F_{1,7} = 7.97$; $R^2 = 0.571$; $p = 0.0302$; Fig. 6C). Animals that reached the cut-off of 600 s in the NSF paradigm were excluded for behavioral-sleep correlation analysis in order to avoid any plateau effect in the correlation.

DISCUSSION

Based on the assumption of the existence of disturbed circadian rhythms (Rainer et al., 2011), the present study aimed to investigate and characterize sleep/wake disorders in the CORT-treated mouse model of anxiety/depression.

Chronic CORT administration led to NREM sleep hypersomnia and decreased sleep/wake continuity

Chronic CORT administration induced selective changes in both the structure and continuity of sleep in mice. Total sleep duration increased, due to intrusion of NREM sleep into wakefulness during the active period (dark phase), suggesting NREM sleep hypersomnia. NREM sleep was lighter, closer to the waking state, due to increased theta waves and denoting lower sleep quality. Sleep enhancement reduced the total wake duration while the number of wake episodes and the number of state transitions increased, showing less sleep/wake continuity. Furthermore, REM and NREM sleep disturbances respectively correlated with anxiety (through entries into the center of the OF) and anxiety/depressive-like (through the latency to feed in the NSF) phenotype.

These changes confirmed and extended previous data showing decreased activity in the home-cage during the dark phase (Rainer et al., 2011). Our results are in line with other preclinical studies where decreased activity level (Solberg et al., 1999) and increased NREM sleep were observed in a mouse model of extreme trait anxiety (Jakubcakova et al., 2012) or in chronic mild stress procedure in rats (Gorka et al., 1996). NREM sleep displayed less stability due to MAs and was lighter due to an increase in theta waves during both the 24 h and the dark phase. Theta oscillations (5–9.99 Hz), expressed during both REM sleep and wake, are essential in neural communication across deep brain areas to cortical structures (Lesting et al., 2013). Theta waves are putative markers of cortical activation and correlate with limbic activity (Buzsaki, 2002; Rutishauser et al., 2010). Interestingly, theta waves have been implicated in stress-related disorders including anxiety, schizophrenia and autism (Sohal, 2012). Indeed, in mice, theta waves have been linked to anxiety in the open field and elevated plus maze paradigms (Gordon et al., 2005; Adhikari et al., 2010).

Table 1. Effects of a 4-week corticosterone treatment (35 µg/ml per os) on EEG power spectrum during wake, NREM sleep and REM sleep in vehicle and CORT-treated animals

Period	% Total power	WAKE		NREM sleep		REM sleep	
		Veh	CORT	Veh	CORT	Veh	CORT
24 h	Delta (0.5–4.99 Hz)	34.4 ± 2	35 ± 2	43.9 ± 2.1	44.9 ± 2	25.4 ± 1.7	25.7 ± 1.9
	Theta (5–9.99 Hz)	41 ± 0.8	41.8 ± 0.8	32.8 ± 0.6	34.5 ± 0.6*	46.6 ± 1	47.9 ± 1
	Alpha (10–14.99 Hz)	11.5 ± 0.7	11.3 ± 0.6	13.2 ± 0.8	11.6 ± 0.7	13 ± 0.5	13 ± 0.6
	Beta (15–29.99 Hz)	12.8 ± 1.6	11.3 ± 1.1	10.1 ± 1.4	8.9 ± 1	14.7 ± 1.4	12.8 ± 0.9
Dark phase (07:00 PM–07:00 AM)	Delta (0.5–4.99 Hz)	32.5 ± 1.9	33 ± 2	45.5 ± 2.1	44.3 ± 2	26.3 ± 1.9	25.5 ± 1.8
	Theta (5–9.99 Hz)	42.4 ± 0.8	43 ± 0.8	32 ± 0.6	34.9 ± 0.6**	46.1 ± 1	48.1 ± 0.9
	Alpha (10–14.99 Hz)	11.9 ± 0.7	11.8 ± 0.7	12.4 ± 0.8	11.5 ± 0.7	12.7 ± 0.6	12.9 ± 0.7
	Beta (15–29.99 Hz)	12.9 ± 1.6	11.6 ± 1.1	10 ± 1.4	9.3 ± 1.1	14.5 ± 1.4	12.9 ± 1
Light phase (07:00 AM–07:00 PM)	Delta (0.5–4.99 Hz)	37.8 ± 2.1	38.6 ± 2	42.9 ± 2	45.2 ± 2.1	25.1 ± 1.7	26.2 ± 2.3
	Theta (5–9.99 Hz)	38.6 ± 0.8	39.8 ± 0.7	33.2 ± 0.6	34.1 ± 0.7	46.7 ± 1	47.5 ± 1.3
	Alpha (10–14.99 Hz)	10.9 ± 0.7	10.5 ± 0.6	13.6 ± 0.8	11.7 ± 0.8	13.1 ± 0.5	13 ± 0.6
	Beta (15–29.99 Hz)	12.5 ± 1.5	10.8 ± 1	10.2 ± 1.4	8.8 ± 1	14.7 ± 1.4	12.7 ± 0.9

Veh, vehicle; CORT, corticosterone; NREM sleep, non-rapid eye movement sleep; REM sleep, rapid eye movement sleep.

* $p < 0.05$.

** $p < 0.01$.

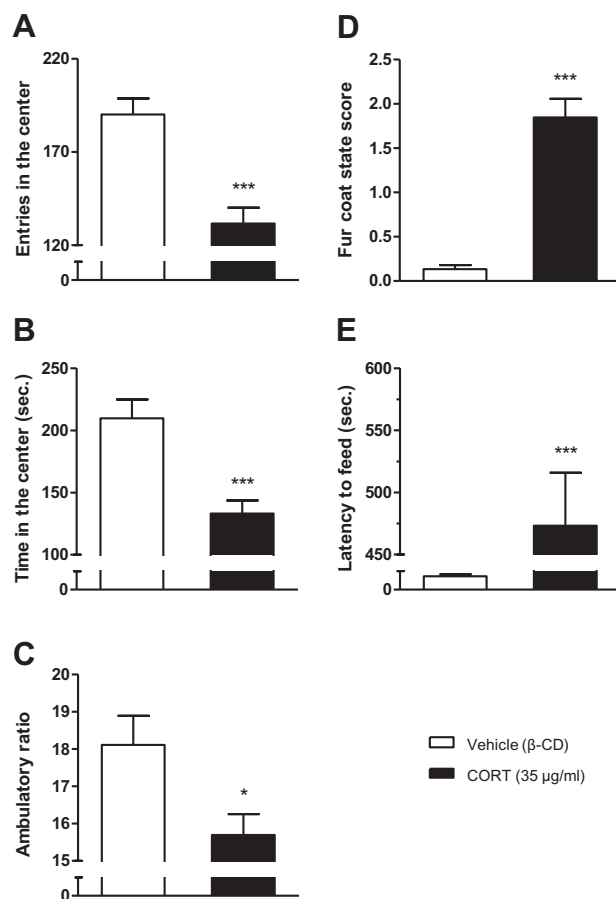


Fig. 5. Effects of a 4-week corticosterone treatment (35 µg/ml per os) in behavioral paradigms. (A) Entries in the center (seconds). (B) Time in the center (seconds). (C) Ambulatory ratio (%) (distance in the center of the open field/total ambulatory distance). (D) Fur coat state score. (E) Latency to feed (seconds) in the novelty-suppressed feeding test. Values plotted are mean ± S.E.M. ($n = 24$ –26 per groups in the open field and coat test and $n = 8$ –10 in the novelty-suppressed feeding test); * $p < 0.05$ and *** $p < 0.001$ in ANOVA analysis followed by a Fischer's post hoc test in comparison to the β -cyclodextrin (0.45%)-treated group. β -CD, β -cyclodextrin; CORT, corticosterone.

However, highly stress-reactive (HR) mice exhibit an enhanced theta activity parallel to an increase in wake and REM sleep duration (Fenzl et al., 2011). Thus, anxiety-like behavior seems to be related to modifications in theta oscillations exchanged and synchronized between the hippocampus, amygdala and prefrontal cortex (Sohal, 2012). In agreement with other stress-related animal models (Tiba et al., 2004; Jha et al., 2005; Pawlyk et al., 2005; Sanford et al., 2010; Philbert et al., 2011; Reyes Prieto et al., 2012), we found a REM sleep inhibition, due to a decrease in the number of REM sleep episodes, especially during the beginning of the light phase. However, our observations contrast with some preclinical models in which REM sleep disinhibition was usually found (Dugovic et al., 1999; El Yacoubi et al., 2011; Fenzl et al., 2011; Jakubcakova et al., 2012; Mrdalj et al., 2013). Finally, we did not observe a significant change in REM sleep latency in the CORT-treated model, in agreement with results obtained in rats after four weeks of mild stress (Gronli et al., 2004) or after five weeks where REM sleep latency was only transiently reduced (Cheeta et al., 1997). These sleep/wake differences between animal models seem to be emotionality-dependent, whether animals are anxious and/or depressed, thus reflecting different mechanisms of pathogenesis of sleep disorders.

With regard to humans, our results were somewhat unexpected. Indeed, up to 80% of depressed patients suffer from insomnia with increased REM sleep pressure and decreased delta sleep whereas only 15–20% of them exhibit hypersomnia (Riemann et al., 2001; Kaplan and Harvey, 2009). However, our observations are in line with the frequent awakenings and lower sleep continuity often reported in depressed patients (Sharpley and Cowen, 1995) and might also be related to the anxiety profile (Fuller et al., 1997). Interestingly, sleep/wake disruptions observed here are close to a subpopulation of depressed patients. These atypically depressed patients exhibit a decrease in HPA axis activity, corticotrophin-releasing hormone (CRH) secretion and hypoactivity of the waking systems thus leading to

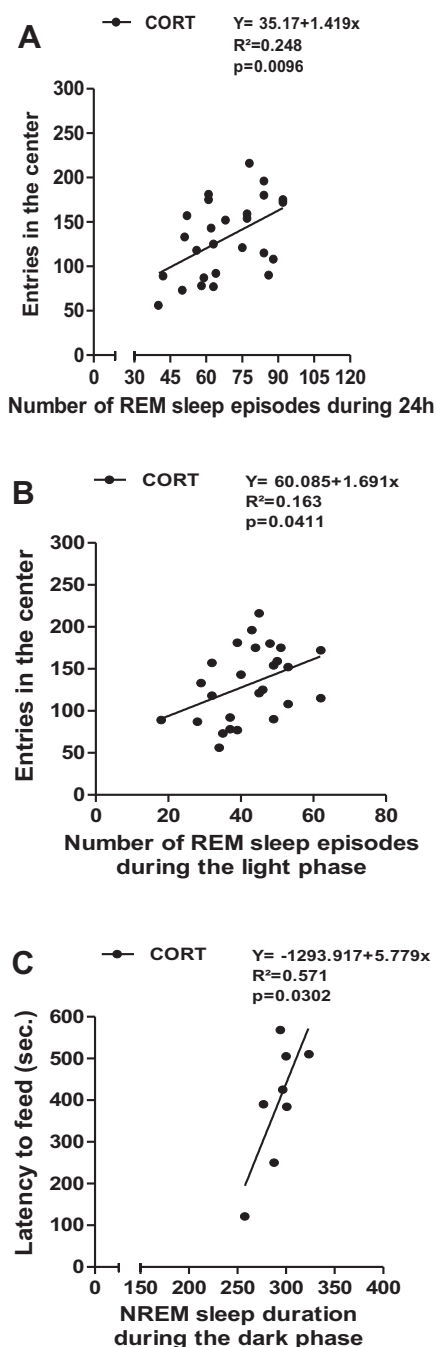


Fig. 6. Correlations between anxiety-like behavior and sleep disorders. (A) Entries in the center (OF) = $f(\text{number of REM sleep episodes during 24 h})$, $R^2_{\text{CORT}} = 0.248$ and $p = 0.0096$; (B) Entries in the center (OF) = $f(\text{number of REM sleep episodes during the light phase})$, $R^2_{\text{CORT}} = 0.163$ and $p = 0.0411$; (C) Latency to feed (NSF) = $f(\text{total NREM sleep duration during the dark phase})$, $R^2_{\text{CORT}} = 0.571$ and $p = 0.0302$. CORT-treated mice are represented in black dots. CORT, corticosterone.

hypersomnia; while REM sleep may not be altered (Antonijevic, 2008).

Several mechanisms may be responsible for sleep/wake impairments observed in the CORT-treated mice. Low doses of glucocorticoids had different effects on sleep, depending on the corticoid receptor subtype (Born et al., 1991; Trapp et al., 1994). For instance,

glucocorticoids increase NREM sleep through a mineralocorticoid receptor (MR)-dependant mechanism and decrease REM sleep through a glucocorticoid receptor (GR)-dependant mechanism (Fehm et al., 1986; Born et al., 1989). These receptors are known to control molecular clock gene expression showing positive (GRE) or negative (nGRE) glucocorticoid-responsive elements (So et al., 2009; Surjit et al., 2011). However, as neither GR nor MR expression has been detected in the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus (SCN) (Ahima and Harlan, 1990; Ahima et al., 1991), CORT effects on sleep/wake architecture, might be indirectly transmitted to the SCN via projections of neuronal populations in other brain areas (Jacobson, 2005; Kolber et al., 2008; Berardelli et al., 2013) expressing GR and/or MR (Dickmeis et al., 2013). Another explanation would be the involvement of CRH receptors which have been shown to decrease REM sleep through a CRH receptor type 1-dependent-mechanism (Romanowski et al., 2010), whereas CRH receptors type 2 would increase it (Liu et al., 2009). Chronic CORT may change HPA axis activity and alter neurohormonal secretion, such as the CRH, which is known to influence sleep (Steiger, 2002). As previously discussed (David et al., 2009), the main mechanisms underlying sleep and behavioral alteration are probably a consequence of chronic CORT-treatment that triggers a negative feedback control on the HPA axis. The fact that sleep modifications occurred more during the dark period are unlikely to be a consequence of a change in CORT levels only during the times when the mice are drinking, but rather result from a chronic impairment in the HPA axis.

Could sleep/wake disorders be predictive to emotion-related behavior?

Since human sleep disorders are often precursors to depressive episodes, a more detailed analysis of the correlation between sleep and behavioral characteristics might strengthen the relevancy of our model. Given this apparent parallel between human and rodent behavioral impairments, we showed that REM sleep and NREM sleep disturbances respectively correlated with the anxiety-like (OF) and anxiety/depressive-like (NSF) phenotype. Thus, a higher anxiety-like phenotype was correlated with a lower number of REM sleep episodes and a higher anxio/depressive-like phenotype was correlated with a higher NREM sleep duration. Conversely to other animal models, the increase of the depression score was related to an increase in the mean duration and the number of REM sleep episodes and to a decrease in the time spent in slow wave sleep (Gronli et al., 2004; Popa et al., 2008). We started to investigate the timing of sleep/wake disorders pathogenesis and their relationship with behavioral dysfunctions. Preliminary results indicate that these disorders are present as early as two weeks of CORT-treatment.

CONCLUSION

Prolonged CORT administration predisposes the present mouse model to changes in sleep/wake architecture.

NREM sleep hypersomnia and decrease in sleep/wake continuity emphasize a unique feature of the CORT model. Its relevancy makes it useful for approaching underlying mechanisms, as it provides a preclinical model for sleep/wake studies associated with mood disorders. This model displaying hallmark characteristics of anxiety and depression provides a novel insight into understanding the changes in overall sleep architecture that occur under pathological conditions, and may be tested during reversal by antidepressant therapies. Thus, this animal model might represent a useful tool for characterizing innovative treatment for sleep/wake disorders with co-morbid anxiety/depression.

COMPETING INTERESTS

Denis David and Jean-Philippe Guilloux currently receive investigator-initiated research support from Lundbeck and served as consultants in the areas of target identification and validation and new compound development for Lundbeck, Roche and Servier in 2011–13.

Bruno Guiard currently receives investigator-initiated research support from Neurosearch and served as a consultant in the areas of target identification and validation and new compound development for Lundbeck and Servier in 2011–13.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

YLD, DJD and PE designed the study.

YLD and GH conducted experiments.

YLD, GH, JPG, BPG, DJD, JA and PE performed data analysis.

YLD, JPG, BPG, DJD, JA and PE wrote or contributed to the writing of the manuscript.

Acknowledgments—This work has been supported by the grateful technical assistance of the animal care facility of the Research Federative Institute IFR141 of the University of Paris Sud.

REFERENCES

- Adhikari A, Topiwala MA, Gordon JA (2010) Synchronized activity between the ventral hippocampus and the medial prefrontal cortex during anxiety. *Neuron* 65:257–269.
- Ahima RS, Harlan RE (1990) Charting of type II glucocorticoid receptor-like immunoreactivity in the rat central nervous system. *Neuroscience* 39:579–604.
- Ahima R, Krozowski Z, Harlan R (1991) Type I corticosteroid receptor-like immunoreactivity in the rat CNS: distribution and regulation by corticosteroids. *J Comp Neurol* 313:522–538.
- Alexandre C, Popa D, Fabre V, Bouali S, Venault P, Lesch KP, Hamon M, Adrien J (2006) Early life blockade of 5-hydroxytryptamine 1A receptors normalizes sleep and depression-like behavior in adult knock-out mice lacking the serotonin transporter. *J Neurosci* 26:5554–5564.
- Alexandre C, Dordal A, Aixendri R, Guzman A, Hamon M, Adrien J (2008) Sleep-stabilizing effects of E-6199, compared to zopiclone, zolpidem and THIP in mice. *Sleep* 31:259–270.
- Antonićević I (2008) HPA axis and sleep: identifying subtypes of major depression. *Stress* 11:15–27.
- Armitage R (2007) Sleep and circadian rhythms in mood disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl*:104–115.
- Berardelli R, Karamouzis I, D'Angelo V, Zichi C, Fussotto B, Giordano R, Ghigo E, Arvat E (2013) Role of mineralocorticoid receptors on the hypothalamus–pituitary–adrenal axis in humans. *Endocrine* 43:51–58.
- Born J, Spath-Schwalbe E, Schwakenhofer H, Kern W, Fehm HL (1989) Influences of corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotropin, and cortisol on sleep in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 68:904–911.
- Born J, DeKloet ER, Wenz H, Kern W, Fehm HL (1991) Gluco- and antimineralocorticoid effects on human sleep: a role of central corticosteroid receptors. *Am J Physiol* 260:E183–E188.
- Boutrel B, Franc B, Hen R, Hamon M, Adrien J (1999) Key role of 5-HT1B receptors in the regulation of paradoxical sleep as evidenced in 5-HT1B knock-out mice. *J Neurosci* 19:3204–3212.
- Boutrel B, Monaca C, Hen R, Hamon M, Adrien J (2002) Involvement of 5-HT1A receptors in homeostatic and stress-induced adaptive regulations of paradoxical sleep: studies in 5-HT1A knock-out mice. *J Neurosci* 22:4686–4692.
- Buzsáki G (2002) Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron* 33:325–340.
- Cheeta S, Ruigt G, van Proosdij J, Willner P (1997) Changes in sleep architecture following chronic mild stress. *Biol Psychiatry* 41:419–427.
- David DJ, Samuels BA, Rainer Q, Wang JW, Marsteller D, Mendez I, Drew M, Craig DA, Guiard BP, Guilloux JP, Artymyshyn RP, Gardier AM, Gerald C, Antonijević IA, Leonardo ED, Hen R (2009) Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. *Neuron* 62:479–493.
- David DJ, Wang J, Samuels BA, Rainer Q, David I, Gardier AM, Hen R (2010) Implications of the functional integration of adult-born hippocampal neurons in anxiety-depression disorders. *Neuroscientist* 16:578–591.
- Dickmeis T, Weger BD, Weger M (2013) The circadian clock and glucocorticoids – interactions across many time scales. *Mol Cell Endocrinol* 380:2–15.
- Dugovic C, Maccari S, Weibel L, Turek FW, Van Reeth O (1999) High corticosterone levels in prenatally stressed rats predict persistent paradoxical sleep alterations. *J Neurosci* 19:8656–8664.
- Dulawa SC, Holick KA, Gundersen B, Hen R (2004) Effects of chronic fluoxetine in animal models of anxiety and depression. *Neuropsychopharmacology* 29:1321–1330.
- El Yacoubi M, Dubois M, Gabriel C, Mocaer E, Vaugeois JM (2011) Chronic agomelatine and fluoxetine induce antidepressant-like effects in H/Rouen mice, a genetic mouse model of depression. *Pharmacol Biochem Behav* 100:284–288.
- Fehm HL, Benkowitz R, Kern W, Fehm-Wolfsdorf G, Pauschinger P, Born J (1986) Influences of corticosteroids, dexamethasone and hydrocortisone on sleep in humans. *Neuropsychobiology* 16:198–204.
- Fenzl T, Touma C, Romanowski CP, Ruschel J, Holsboer F, Landgraf R, Kimura M, Yassouridis A (2011) Sleep disturbances in highly stress reactive mice: modeling endophenotypes of major depression. *BMC Neurosci* 12:29.
- Fuller KH, Waters WF, Binks PG, Anderson T (1997) Generalized anxiety and sleep architecture: a polysomnographic investigation. *Sleep* 20:370–376.
- Gordon JA, Lacefield CO, Kentros CG, Hen R (2005) State-dependent alterations in hippocampal oscillations in serotonin 1A receptor-deficient mice. *J Neurosci* 25:6509–6519.
- Gorka Z, Moryl E, Papp M (1996) Effect of chronic mild stress on circadian rhythms in the locomotor activity in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 54:229–234.
- Gould TD (2011) Mood and anxiety related phenotypes in mice: characterization using behavioral tests. New York: Springer.
- Griebel G, Simiand J, Serradeil-Le Gal C, Wagnon J, Pascal M, Scatton B, Maffrand JP, Soubrie P (2002) Anxiolytic- and antidepressant-like effects of the non-peptide vasopressin V1b receptor antagonist, SSR149415, suggest an innovative approach for the treatment of stress-related disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:6370–6375.

- Gronli J, Murison R, Bjorvatn B, Sorensen E, Portas CM, Ursin R (2004) Chronic mild stress affects sucrose intake and sleep in rats. *Behav Brain Res* 150:139–147.
- Hache G, Guiard BP, Le Dantec Y, Orvoen S, David DJ, Gardier AM, Coudore F (2012) Antinociceptive effects of fluoxetine in a mouse model of anxiety/depression. *NeuroReport* 23:525–529.
- Holsboer F (2000) The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 23:477–501.
- Jacobson L (2005) Hypothalamic–pituitary–adrenocortical axis regulation. *Endocrinol Metab Clin N Am* 34. pp. 271–292, vii.
- Jakubcakova V, Flachskamm C, Landgraf R, Kimura M (2012) Sleep phenotyping in a mouse model of extreme trait anxiety. *PLoS ONE* 7:e40625.
- Jha SK, Brennan FX, Pawlyk AC, Ross RJ, Morrison AR (2005) REM sleep: a sensitive index of fear conditioning in rats. *Eur J Neurosci* 21:1077–1080.
- Kaplan KA, Harvey AG (2009) Hypersomnia across mood disorders: a review and synthesis. *Sleep Med Rev* 13:275–285.
- Kolber BJ, Wiczorek L, Muglia LJ (2008) Hypothalamic–pituitary–adrenal axis dysregulation and behavioral analysis of mouse mutants with altered glucocorticoid or mineralocorticoid receptor function. *Stress* 11:321–338.
- Lena C, Popa D, Grailhe R, Escourrou P, Changeux JP, Adrien J (2004) Beta2-containing nicotinic receptors contribute to the organization of sleep and regulate putative micro-arousals in mice. *J Neurosci* 24:5711–5718.
- Lesting J, Daldrup T, Narayanan V, Himpe C, Seidenbecher T, Pape HC (2013) Directional theta coherence in prefrontal cortical to amygdalo-hippocampal pathways signals fear extinction. *PLoS ONE* 8:e77707.
- Liu X, Yang L, Wellman LL, Tang X, Sanford LD (2009) GABAergic antagonism of the central nucleus of the amygdala attenuates reductions in rapid eye movement sleep after inescapable footshock stress. *Sleep* 32:888–896.
- Mendez-David I, David DJ, Darcet F, Wu MV, Kerdine-Romer S, Gardier AM, Hen R (2013) Rapid anxiolytic effects of a 5-HT receptor agonist are mediated by a neurogenesis-independent mechanism. *Neuropsychopharmacology* 39:1366–1378.
- Mrdalj J, Pallesen S, Milde AM, Jellestad FK, Murison R, Ursin R, Bjorvatn B, Gronli J (2013) Early and later life stress alter brain activity and sleep in rats. *PLoS ONE* 8:e69923.
- Nemeroff CB (1998) The neurobiology of depression. *Sci Am* 278:42–49.
- Pawlyk AC, Jha SK, Brennan FX, Morrison AR, Ross RJ (2005) A rodent model of sleep disturbances in posttraumatic stress disorder: the role of context after fear conditioning. *Biol Psychiatry* 57:268–277.
- Philbert J, Pichat P, Beeske S, Decobert M, Belzung C, Griebel G (2011) Acute inescapable stress exposure induces long-term sleep disturbances and avoidance behavior: a mouse model of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Behav Brain Res* 221:149–154.
- Popa D, Lena C, Fabre V, Prenat C, Gingrich J, Escourrou P, Hamon M, Adrien J (2005) Contribution of 5-HT2 receptor subtypes to sleep-wakefulness and respiratory control, and functional adaptations in knock-out mice lacking 5-HT2A receptors. *J Neurosci* 25:11231–11238.
- Popa D, Lena C, Alexandre C, Adrien J (2008) Lasting syndrome of depression produced by reduction in serotonin uptake during postnatal development: evidence from sleep, stress, and behavior. *J Neurosci* 28:3546–3554.
- Prut L, Belzung C (2003) The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *Eur J Pharmacol* 463:3–33.
- Rainer Q, Xia L, Guilloux JP, Gabriel C, Mocaer E, Hen R, Enhamre E, Gardier AM, David DJ (2011) Beneficial behavioural and neurogenic effects of agomelatine in a model of depression/anxiety. *Int J Neuropsychopharmacol*:1–15.
- Real C, Popa D, Seif I, Callebort J, Launay JM, Adrien J, Escourrou P (2007) Sleep apneas are increased in mice lacking monoamine oxidase A. *Sleep* 30:1295–1302.
- Reyes Prieto NM, Romano Lopez A, Perez Morales M, Pech O, Mendez-Diaz M, Ruiz Contreras AE, Prospero-Garcia O (2012) Oleamide restores sleep in adult rats that were subjected to maternal separation. *Pharmacol Biochem Behav* 103:308–312.
- Riemann D, Berger M, Voderholzer U (2001) Sleep and depression – results from psychobiological studies: an overview. *Biol Psychol* 57:67–103.
- Romanowski CP, Fenzl T, Flachskamm C, Wurst W, Holsboer F, Deussing JM, Kimura M (2010) Central deficiency of corticotropin-releasing hormone receptor type 1 (CRH-R1) abolishes effects of CRH on NREM but not on REM sleep in mice. *Sleep* 33:427–436.
- Rutishauser U, Ross IB, Mamelak AN, Schuman EM (2010) Human memory strength is predicted by theta-frequency phase-locking of single neurons. *Nature* 464:903–907.
- Sanford LD, Yang L, Wellman LL, Liu X, Tang X (2010) Differential effects of controllable and uncontrollable footshock stress on sleep in mice. *Sleep* 33:621–630.
- Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, Weisstaub N, Lee J, Duman R, Arancio O, Belzung C, Hen R (2003) Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 301:805–809.
- Sharpley AL, Cowen PJ (1995) Effect of pharmacologic treatments on the sleep of depressed patients. *Biol Psychiatry* 37:85–98.
- So AY, Bernal TU, Pillsbury ML, Yamamoto KR, Feldman BJ (2009) Glucocorticoid regulation of the circadian clock modulates glucose homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:17582–17587.
- Sohal VS (2012) Insights into cortical oscillations arising from optogenetic studies. *Biol Psychiatry* 71:1039–1045.
- Solberg LC, Horton TH, Turek FW (1999) Circadian rhythms and depression: effects of exercise in an animal model. *Am J Physiol* 276:R152–R161.
- Steiger A (2002) Sleep and the hypothalamo–pituitary–adrenocortical system. *Sleep Med Rev* 6:125–138.
- Surget A, Saxe M, Leman S, Ibarguen-Vargas Y, Chalon S, Griebel G, Hen R, Belzung C (2008) Drug-dependent requirement of hippocampal neurogenesis in a model of depression and of antidepressant reversal. *Biol Psychiatry* 64:293–301.
- Surjit M, Ganti KP, Mukherji A, Ye T, Hua G, Metzger D, Li M, Chambon P (2011) Widespread negative response elements mediate direct repression by agonist-liganded glucocorticoid receptor. *Cell* 145:224–241.
- Takahashi JS, Hong HK, Ko CH, McDearmon EL (2008) The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nat Rev Genet* 9:764–775.
- Taylor DJ, Lichstein KL, Durrence HH, Reidel BW, Bush AJ (2005) Epidemiology of insomnia, depression, and anxiety. *Sleep* 28:1457–1464.
- Tiba PA, Tufik S, Suchecki D (2004) Effects of maternal separation on baseline sleep and cold stress-induced sleep rebound in adult Wistar rats. *Sleep* 27:1146–1153.
- Tissier MH, Lainey E, Fattaccini CM, Hamon M, Adrien J (1993) Effects of ipsapirone, a 5-HT1A agonist, on sleep/wakefulness cycles: probable post-synaptic action. *J Sleep Res* 2:103–109.
- Trapp T, Rupprecht R, Castren M, Reul JM, Holsboer F (1994) Heterodimerization between mineralocorticoid and glucocorticoid receptor: a new principle of glucocorticoid action in the CNS. *Neuron* 13:1457–1462.
- Veasey SC, Valladares O, Fenik P, Kapfhamer D, Sanford L, Benington J, Bucan M (2000) An automated system for recording and analysis of sleep in mice. *Sleep* 23:1025–1040.

Commentaires sur la publication n°1 : La modélisation d'un état d'anxiété/dépression chez la souris par l'administration chronique de corticostérone (modèle CORT) induit-elle des troubles du sommeil tels ceux observés chez l'Homme et au sein des autres modèles animaux de la pathologie ?

Nous avons montré que des altérations de l'architecture veille/sommeil chez les souris CORT accompagnent le phénotype d'anxiété/dépression. Ces troubles sont le reflet d'une hypersomnie avec augmentation de sommeil lent, d'une réduction de sommeil paradoxal et d'une fragmentation du sommeil. Par ailleurs, les animaux sous corticostérone présentent un hypofonctionnement de l'axe HPA ([Cassano et al., 2012](#)) et les effets périphériques se retrouvent dans la prise de poids. Ainsi, nos observations sont en étroite relation avec ce qui peut être observé chez l'Homme lors de **dépression atypique** ([Antonijevic, 2008](#)).

Nos données démontrent la singularité de ce modèle animal vis-à-vis des troubles du sommeil. Ces derniers sont différents de ceux rencontrés au sein des autres modèles animaux de la pathologie dépressive marqués d'une pression de sommeil paradoxal et d'une diminution de sommeil lent. Ces données sont en accord avec des résultats obtenus chez le rat montrant une diminution de l'éveil ainsi qu'une augmentation des épisodes d'éveil induit par l'administration de corticostérone ([Vazquez-Palacios and Velazquez-Moctezuma, 2000](#)). Toutefois, le phénotype anxio/dépressif n'a pas été décrit dans cette étude. Egalement, nous ne pouvons pas exclure l'influence de la comorbidité anxieuse présente dans notre modèle puisque celle-ci est en étroite relation avec les modifications de sommeil paradoxal. En effet, plusieurs modèles animaux fondés sur l'interaction sociale, le stress et/ou présentant un profil d'anxiété expérimentent une augmentation du temps total de sommeil, une diminution de l'éveil et du sommeil paradoxal ainsi qu'une fragmentation du sommeil ([Meerlo et al., 1997](#), [Meerlo et al., 2001a](#), [Lancel et al., 2002](#), [Tiba et al., 2004](#), [Kinn et al., 2008](#), [Tiba et al., 2008](#), [Jakubcakova et al., 2012](#), [Mrdalj et al., 2013](#)) (tableau 6).

De manière intéressante des souris orexine^{-/-} présentent une diminution d'activité, de l'éveil et de la durée des épisodes d'éveil ainsi qu'une augmentation de sommeil lent qui s'avère être plus fragmenté ([Chemelli et al., 1999](#)). **Ces résultats ouvrent la voie de l'investigation dans le modèle CORT des centres régulateurs de l'éveil notamment au travers du système à orexine/hypocrétine.** Egalement, l'investigation de ce système se rapproche de la régulation de l'appétit et de la prise de poids. Il est à noter que le facteur poids constitue une comorbidité fréquemment associée aux troubles du sommeil. En effet, les plaintes de somnolence diurne excessive sont plus fréquentes chez les patients obèses et la quantité de sommeil paradoxal se retrouve diminuée ([Vgontzas et al., 1994](#), [Vgontzas et al., 1998](#), [Resta et al., 2003](#)). Cette somnolence excessive pourrait s'expliquer par l'augmentation de processus inflammatoires puisque le TNF- α , l'IL-6 et l'IL-1 β interviennent dans la régulation du sommeil et leur administration chez l'Homme est responsable d'une augmentation de

la somnolence et de la fatigue (Krueger et al., 2011). Ainsi, **un bilan immunologique serait riche d'enseignement** au sein de ce modèle. Egalement, l'observation d'une fragmentation du sommeil laisse supposer la **présence de troubles respiratoires du sommeil** au sein de ce modèle puisque fréquemment retrouvés chez l'obèse (Hedner et al., 2011).

Ainsi, des études futures pourraient se concentrer sur l'activité électrique du système orexinergique/hypocrétinergique et son lien avec le TMN et/ou sur la fonctionnalité des récepteurs de l'orexine et de l'histamine. Egalement, il pourrait être envisagé l'étude du système MCH impliqué dans l'éveil ainsi que dans l'anxiété (Conductier et al., 2013). Aussi, il serait intéressant d'envisager l'étude des centres neuronaux responsables de l'initiation et du maintien du sommeil paradoxal, stade faisant défaut dans notre modèle. Cependant, il faut garder à l'esprit que l'étude plus ciblée des dysfonctions engendrant ces troubles veille/sommeil reste difficile dans notre modèle étant donné les nombreux effets que peut induire une administration chronique systémique de corticostérone sur les systèmes monoaminergiques, sur l'axe HPA et ses médiateurs, sur la neuroinflammation et ses cytokines, sur la neurogénèse hippocampique, pouvant avoir un impact sur le sommeil.

Enfin, bien que nous ayons mis en évidence que ces troubles du sommeil peuvent précéder de deux semaines le phénotype anxio/dépressif, il serait intéressant d'investiguer les effets aigus et subchronique d'une administration orale de corticostérone sur le sommeil.

Intérêt de ce travail

Nous montrons pour la première fois que le modèle CORT est un modèle d'anxiété/dépression disposant de troubles du sommeil atypiques, reflet d'une hypersomnie avec augmentation de sommeil lent. Ce constat renforce l'hypothèse qu'un « terrain » dépressif fondé sur une dérégulation de l'axe HPA peut favoriser la survenue de troubles du sommeil sans pression de sommeil paradoxal communément décrit dans la majorité des modèles animaux de la pathologie. **Le modèle CORT constitue donc un outil intéressant pour caractériser les mécanismes unissant ces pathologies et la pharmacologie de candidats médicaments dans cette situation.**

Article 2 : Correction des troubles du sommeil du modèle CORT par administration chronique de fluoxétine et d'agomélatine

Nous venons de décrire la présence de troubles du sommeil atypiques dans un modèle animal d'anxiété/dépression reposant sur une dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Des résultats obtenus précédemment au laboratoire ont rapporté que l'altération du rythme nyctéméral d'activité locomotrice en environnement familial, mesuré par actimétrie, pouvait être corrigée par l'administration chronique d'un antidépresseur innovant, l'agomélatine, agoniste des récepteurs mélatoninergiques MT₁ et MT₂ et antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2C}, contrairement à une administration chronique d'un antidépresseur de référence, la fluoxétine ([Rainer et al., 2011](#)). Il est à noter que si certaines études précliniques font état des effets de l'agomélatine en conditions basales sur la resynchronisation des rythmes, une seule étude à ce jour fait état des effets d'une administration chronique d'agomélatine dans des granulés de nourriture dans un modèle de stress prénatal effectué chez le rat ([Mairesse et al., 2013](#)). A ce jour, aucune étude ne fait état de l'effet d'une administration contrôlée dans le temps d'agomélatine par injections intrapéritonéales à heure fixe sur l'architecture veille/sommeil chez la souris anxio/dépressive reposant sur une dérégulation de l'axe HPA suite à une administration chronique de corticostérone. Ainsi, en collaboration avec le Dr Gabriel-Gracia et le Dr Mocaër de l'Institut de Recherches Internationales de Servier (IRIS), nous avons pu bénéficier gracieusement de la molécule agomélatine afin de tester son efficacité sur les troubles du sommeil des souris CORT. En parallèle, l'étude des effets d'une administration chronique de fluoxétine sur les troubles du sommeil des souris CORT, nous a permis d'établir un article de recherche comparatif des effets stabilisants d'antidépresseurs classiques et innovants sur l'architecture veille/sommeil. Suite à l'induction des troubles du sommeil nous avons cherché à préciser le bénéfice de ces deux antidépresseurs sur l'architecture veille/sommeil enregistrée sur 24h. Ces résultats sont présentés au sein de l'article 2.

Article 2 : Beneficial effects of fluoxetine and agomelatine on CORT-induced sleep/wake disorders

Y. Le Dantec, D.J. David, C. Gabriel-Gracia, E. Mocaër, A.M. Gardier, P. Escourrou

(soumis)

Question posée :

L'administration chronique d'antidépresseur classique (fluoxétine) et innovant (agomélatine) peut-elle corriger les troubles du sommeil induits par un traitement chronique de corticostérone ?

La composante mélatoninergique de l'agomélatine a-t-elle un impact majeur dans la correction des troubles du sommeil décrits dans le modèle CORT ?

Résumé :

Les rythmes circadiens et l'architecture veille/sommeil sont fréquemment altérés chez les patients souffrant de dépression majeure. Les antidépresseurs affectent non seulement l'humeur mais également les stades de sommeil. Disposant d'un modèle animal présentant de concert un phénotype d'anxiété/dépression ([David et al., 2009](#)) et des troubles du sommeil ([Le Dantec et al., 2014](#)), nous nous sommes intéressés à savoir si ces troubles du sommeil pouvaient être rectifiés par une stratégie pharmacologique classique, par traitement chronique à la fluoxétine, et innovante, par traitement chronique à l'agomélatine. Nous avons donc effectué une chirurgie de pose d'électrodes polysomnographiques (2xEMG, 2xEOG, 2xEEG) en début de protocole et enregistré le sommeil des animaux durant 24h et avons pu apprécier les effets de ces deux antidépresseurs sur le sommeil de notre modèle d'étude. Ces deux antidépresseurs, au mécanisme d'action distinct, ont démontré leur efficacité pour contrer l'augmentation de sommeil lent, pour accroître la durée d'éveil jusqu'alors diminuée et pour diminuer le nombre d'épisodes de sommeil lent et de sommeil paradoxal dans le modèle CORT. Ces effets contribuent à la stabilité de l'architecture veille/sommeil. Bien que la fluoxétine n'a pas été capable de prodiguer d'effets bénéfiques vis-à-vis de la diminution de sommeil paradoxal et tend même à l'accentuer, l'agomélatine a su prévenir cette diminution. Egalement, seule l'agomélatine a su contrer l'augmentation du nombre d'épisodes d'éveil, contribuant ainsi à la stabilité du sommeil. Ces résultats soulignent l'intérêt de notre modèle animal disposant de troubles du sommeil atypiques pour tester des antidépresseurs classiques et innovant.

Beneficial effects of fluoxetine and agomelatine on CORT-induced sleep/wake disorders

Y. Le Dantec^{a*}, D.J. David^a, C. Gabriel-Gracia^c, E. Mocaër^c, A.M. Gardier^a, P. Escourrou^{a,b}.

^a Univ Paris-Sud, EA3544, Faculté de Pharmacie, 92296 Châtenay-Malabry cedex, France.

^b Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Antoine Bécère, Département de physiologie, centre de médecine du sommeil, 92141 Clamart cedex, France.

^c Institut de Recherches Internationales Servier, 92415 Courbevoie, France.

*Corresponding authors:

Yannick Le Dantec

Univ Paris-Sud, EA3544, Faculté de Pharmacie, 5 rue Jean-Baptiste Clément, 92296 Châtenay-Malabry cedex, France.

yannick.ledantec@gmail.com

Abstract

Alterations of the circadian rhythms and sleep/wake pattern are frequently encountered in patients suffering from major depressive disorders. Various animal models based on stress procedures model the decreased non-rapid eye movement (NREM) sleep and increased rapid eye movement (REM) sleep amounts with shorter REM latency often observed in depressed patients. Here, we used an animal model of anxiety/depression induced by a chronic (4 weeks) exogenous administration of corticosterone (CORT-model). This model displays a flattened home-cage activity circadian rhythm, increased lighter NREM sleep, decreased wake and REM sleep and less sleep/wake stability. Antidepressants are known to affect both sleep and mood and classical antidepressant therapies such as SSRIs display a negative impact toward REM sleep increase. Based on the atypical sleep/wake features found in the CORT-model, we tested whether chronic treatment (4 weeks) with fluoxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor or agomelatine, a melatonin (MT₁, MT₂) receptor agonist and 5-HT_{2C} receptor antagonist, could have beneficial effects on sleep disorders generated by exogenous chronic corticosterone administration. Sleep/wake patterns were assessed using polysomnographic (EEG, EMG, EOG) recordings

during 24h after chronic antidepressant treatments. Both fluoxetine and agomelatine decreased total and NREM sleep durations, increased wake and decreased the number of NREM and REM sleep episodes showing their ability to stabilize the sleep/wake architecture. Unlike fluoxetine, agomelatine prevented the decreased REM duration and proved its efficacy to reduce sleep fragmentation by counteracting the increased number of wake episodes. These data suggest for the first time that agomelatine corrects atypical features of sleep/wake disorders in an animal model of anxiety/depression based on chronic exogenous administration of corticosterone.

Keywords: sleep/wake disorders; corticosterone; fluoxetine; agomelatine

1. Introduction

Abnormal circadian rhythms including sleep/wake disorders have a high comorbidity with anxiety and depression (Perlis et al., 1997, Srinivasan et al., 2006a, Germain and Kupfer, 2008). Sleep/wake disorders may contribute to mood deterioration and at the opposite, anxiety and depression may affect sleep quality (Fountoulakis, 2010). In order to study the link between these comorbid symptoms and to identify new therapeutic strategies, animal models of the

pathology are needed. Recently, we developed a new mouse model based on long-term exposure to exogenous corticosterone (CORT model) displaying anxiety/depression-like phenotype (David et al., 2009) that can be reversed by both chronic fluoxetine and agomelatine treatments (Rainer et al., 2011). In addition, CORT-treated mice display a flattened circadian rhythm (Rainer et al., 2011), that have been more specifically characterized by increased lighter NREM sleep, decreased REM sleep and sleep fragmentation, leading to poor sleep quality (Le Dantec et al., 2014). In contrast to fluoxetine, chronic agomelatine restored circadian rhythm disruption in the home-cage, by enlarging locomotor activity differences between the light/dark periods (Rainer et al., 2011). These later results suggest that agomelatine could also normalize the aforementioned sleep/wake disorders in this mouse model of anxiety/depression.

The anxiolytic and antidepressant-like effects of agomelatine were demonstrated in animal models of anxiety/depression such as the CORT-model (David et al., 2009, Rainer et al., 2011), chronic mild stress (Papp et al., 2003, Papp et al., 2006), social defeat (Tuma et al., 2005), prenatal restraint stress (Morley-Fletcher et al., 2011, Marrocco et al., 2014), learned helplessness (Bertaina-Anglade et al., 2006), genetically modified and selected models (Barden et al., 2005, Paizanis et al., 2010, El Yacoubi et al., 2011) and after olfactory bulbectomy (Norman et al., 2012) (see for review (Pandi-Perumal et al., 2006, Fornaro et al., 2010, De Berardis et al., 2011)). The effects of agomelatine for resynchronising disrupted biological rhythms have been studied in many experimental animal models (Armstrong et al., 1993, Redman et al., 1995, Van Reeth et al., 1997, Pitrosky et al., 1999). However, few studies have described the effect of agomelatine on sleep (Grassi-Zucconi et al., 1996, Monti et al., 2001, Descamps et al., 2009, Mairesse et al., 2013) and even less in a context of anxiety/depression based on Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) alterations. As a biomarker of mental health, successful antidepressant therapies are associated with normalisation of

sleep/wake disorders. In clinical trials, agomelatine revealed an alleviating of anxiety/depression in the case of moderate to severe major depressive disorders patients (Loo et al., 2002a, Kennedy and Emsley, 2006, Goodwin, 2009, Srinivasan et al., 2012). Without side effects compared to conventional antidepressants therapies, due to its innovative mechanism of action (de Bodinat et al., 2010), agomelatine was associated in some studies with sleep improvements in major depressive patients (Lemoine et al., 2007, Lopes et al., 2007, Quera Salva et al., 2007, Quera-Salva et al., 2011). To test the reversion of sleep/wake impairments previously described in the CORT-model (Le Dantec et al., 2014), we chronically applied two distinct antidepressants: fluoxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) (see experiment #1) and agomelatine, a melatonin (MT₁, MT₂) receptor agonist and a 5-HT_{2C} receptor antagonist (de Bodinat et al., 2010) (see experiment #2).

2. Materials and methods

2.1 Animals

6-12 adult male C57BL/6J mice (Janvier Labs, Saint-Quentin Fallavier, France) and 5-10 adult male C57BL/6Ntac mice (Taconic farms, Lille Skensved, Denmark), 7-8 weeks old (20-25 g) at the beginning of the study, were respectively used in experiment #1 and #2. Mice were group-housed (5 per cage) and kept under standard conditions: 12h light/dark cycle with lights on at 7:00 AM, 21°C ± 1°C, 60% relative humidity, food (standard A04 SAFE food pellet) and water available *ad libitum* throughout the experimental procedure. After 4 weeks of corticosterone (CORT-mice) or vehicle (control-mice) administration, mice underwent a surgical implantation of electrodes for sleep evaluation and were isolated from the recovery surgical period (1 week) to the end of the experiment, in order to prevent the animals gnawing at one another's connectors. According to the experimental regulation, throughout recording time, animals were also accommodated under the same conditions as mentioned above. All testing was conducted in compliance with protocols approved by the Institutional Animal Care and Use Committee

(Council directive 87-848, October 19, 1987, Ministère de l'Agriculture et de la Forêt, Service Vétérinaire de la Santé et de la Protection Animale; permission 92-256B to D.J.D.).

2.2 Drugs and reagents

Dose and duration of vehicle and corticosterone pretreatments were selected based on previous study (David et al., 2009, Rainer et al., 2011, Le Dantec et al., 2014). Vehicle (0.45% β -cyclodextrin) and corticosterone (35 μ g/ml equivalent to about 5-7 mg/kg/d) solutions, were administered *per os* in drinking water delivered in opaque black bottles to protect it from light, available *ad libitum*, and changed every 4 days. While administration with vehicle and corticosterone continued, mice were either orally treated with fluoxetine (18 mg/kg for four weeks) in the drinking water (experiment #1) either intraperitoneally (i.p.) treated with agomelatine (S20098) (10 and 40 mg/kg) or its vehicle, 1% hydroxyethylcellulose (HEC). Based on previous studies (Rainer et al., 2011), agomelatine and its vehicle administration occurred daily at 6:00 PM, an hour before lights off.

2.3 Surgical procedure of implantation of electrodes for polygraphic sleep/wake recordings

All mice were implanted on a stereotaxic frame under anaesthesia (Imalgène 1000)/xylazine (1% Rompun) (100/5 mg/kg, intraperitoneally). Body temperature is maintained at 37°C using a heating pad and a rectal temperature probe. An application of ophthalmic ointment (Liposic Chauvin Laboratory) is performed to prevent drying of the cornea. The skin is previously sanitized with betadine. Parietal and occipital electroencephalographic electrodes (EEG) are made of small stainless steel screws 1.6 mm in length (ref. 00-96x1-16, Bilaney, Plastics One). On the head of each screw was previously soldered a wire wrapped stranded (ref. Farnell 5851) which is then welded to a contact card (E363-0 socket contact Bilaney, Plastics One). As previously described (Le Dantec et al., 2014), cortical parietal and occipital EEG electrodes were inserted epidurally through the

skull over the right cortex (2mm lateral to the center line, 2mm posterior to the bregma line and 2mm lateral to the center line, 2mm anterior to the lambda line). Electrooculogram (EOG) and electromyogram (EMG) electrodes, each two in number, are made of a steel wire ending in a tin side of a ball and socket contact each other. The tin balls were slid subcutaneously on both sides of the left eye for EOGs and between two muscle layers of both sides of the neck for EMGs. All polygraphic sleep/wake electrodes were fixed to the skull by acrylic dental cement (Paladur, Heraeus Kuzler) and contact plugs are then inserted into a micro connector (6 pin MS363 pedestal, Bilaney, Plastics One) and all son, screws and micro connector are covered by dental cement. After surgery, mice were accustomed to the recording procedure in individualized custom made Plexiglass recording cages (19x19x30 cm). They were habituated to the recording wardrobe and custom made connecting cables [6 pin circular connector (ref. 363/CP Bilaney, Plastics One) with wire wrapped stranded] during last 4 days of the total recovery period.

2.4 Sleep/wake recordings, scoring and sleep parameters

2.4.1 Sleep/wake recordings

Spontaneous sleep/wakefulness recordings were performed during a 24h period starting from 7:00 PM when the lights were off and expanded until the next day in a sound-attenuated, ventilated and temperature-controlled wardrobe. To allow freedom of movement during the recording time, recording cables were connected to a collector rotating ring (ref. SL6C/SB, Bilaney, Plastics One). Polygraphic tracings (EEG, EMG and EOG signals) were amplified and recorded by an Embla A10® system and the software Somnologica® (Medcare, Reykjavik, Iceland) and fed into a computer at a sampling frequency of 100 Hz for neck EMG and EOG and 200 Hz for EEG. All signals were filtered at 50 Hz to eliminate powerline artefacts.

2.4.2 Scoring

Sleep/wake architecture was analysed by visual inspection of muscular activity (EMG), eye

movements (EOG) and cerebral activity (EEG) signals by scoring in 10 seconds epochs (Somnologica 2 software, Medcare, Reykjavik, Iceland) according to standard criteria (Le Dantec et al., 2014). Briefly, waking state was characterised by high muscular activity, eye movements and a cerebral activity with high frequency (8-30 Hz) and low amplitude. Non-rapid eye movement (NREM) sleep was defined by a low muscular activity, a lack of eye movements and a cerebral activity with high amplitude but low frequency (0.25-4 Hz). Rapid eye movement (REM) sleep was characterized by a muscle atonia, bursts of rapid-eye movements and a cerebral activity with mixed frequency (4-8 and 8-30 Hz) and low amplitude close to that of wakefulness. Because mice have a polyphasic sleep, we characterized sleep changes during the whole recording time (24h) but also distinguished the dark phase (7:00 PM to 7:00 AM) and the light phase (7:00 AM to 7:00 PM).

2.4.3 Sleep/wake parameters

2.4.3.1 Sleeping duration

Sleeping duration was calculated by adding the whole time spent in NREM sleep and in REM sleep epochs (Veasey et al., 2000).

2.4.3.2 Sleep/wake stages shifts

Sleep/wake states transitions were determined following the criteria of Takahashi and colleagues (Takahashi et al., 2008) in order to investigate sleep fragmentation. For the transition between NREM sleep to wake, onset of wake was determined by the first sign of EEG desynchronization (activation), while onset of sleep was defined by the first appearance of asynchronized (deactivated) EEG. During the transitions from NREM sleep to REM sleep and from REM sleep to wake, the onset and end of REM sleep were defined, respectively, by the appearance of continuous rhythmic theta waves on the cortical EEG and by the interruption of sustained theta waves and the onset of desynchronized EEG.

2.4.3.3 EEG Power Spectral analysis

We performed a power spectrum analysis following classical criteria (Alexandre et al., 2008, Popa et al., 2008, Le Dantec et al., 2014), using the Somnologica® software (Medcare, Reykjavik, Iceland). For each animal, a spectrogram was obtained by FFT on 10 seconds periods and the values for power spectra were divided into four frequency bands: delta (0.5-4.99 Hz), theta (5-9.99 Hz), alpha (10-14.99 Hz) and beta (15-29.99 Hz). EEG spectrograms and power spectra for each of the four frequency bands were expressed as a percentage of the mean EEG power over all frequency bands and were compared between treatment groups.

2.5 Data analyses and statistics

All sleep/wake recording results were expressed as percentage of mean area under the curve (AUC) of vehicle-control group \pm standard error mean (S.E.M.). All data were analysed by Statview 5.0 software (SAS Institute Inc, Cary, NC.). For all experiments, a two-way analysis of variance (2-way ANOVA) was applied using pre-treatment as factor-1, treatment as factor-2 and followed by a post-hoc Fischer's protected least significant differences (PLSD) test in the case of statistically significant differences between pre-treated groups. The significance level was set at: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$ between pre-treated groups and # $p < 0.05$; ## $p < 0.01$ and ### $p < 0.001$ between group of treatments.

3. Results

Because mice have a polyphasic sleep, we looked for the variation of sleep/wake architecture during the 24h, the dark and the light phases separately.

3.1 Fluoxetine and agomelatine prevented the increased sleep duration in CORT-treated mice

Initially, we assessed the effect of four weeks of treatment with fluoxetine and agomelatine on sleep duration during 24h, the dark and the light phases. A two-way ANOVA revealed a significant effect of pretreatment during both 24h ($F_{1,38}=26.4$, $p < 0.0001$, fig1A') and the dark phase

($F_{1,38}=28.9$, $p<0.0001$, fig 1B') in CORT-treated mice in experiment #2. Significant effects of pretreatment x treatment interaction during both 24h ($F_{1,39}=9.6$, $p<0.01$, fig 1A; $F_{2,38}=3.9$, $p<0.05$, fig 1A') and the dark phase ($F_{1,39}=11.5$, $p<0.01$, fig 1B; $F_{2,38}=4$, $p<0.05$, fig 1B'), were reported, respectively in fluoxetine- and agomelatine-treated mice. Thus, fluoxetine decreased sleep duration during both 24h ($F_{1,16}=17.1$, $p<0.001$, fig1A) and the dark phase ($F_{1,16}=16.7$, $p<0.001$, fig1B), in CORT-treated mice. Even if there is a pretreatment x treatment interaction during both 24h and the dark phase in agomelatine-treated mice, no statistically significant treatment effect was observed. However, agomelatine 40 mg/kg/d prevented the increased sleep duration during both 24h (fig 1A') and the dark phase (fig 1B') in CORT-treated mice (experiment #2). No effect of fluoxetine and agomelatine treatments on sleep duration was observed in the vehicle groups (fig 1).

3.2 Fluoxetine and agomelatine reversed the decreased wake duration and the increased number of wake episodes in CORT-treated mice

We assessed if fluoxetine or agomelatine reversed the decreased wake duration and the increased number of wake episodes in CORT-treated mice (fig 2). A two-way ANOVA performed on wake duration revealed a pretreatment effect during both 24h ($F_{1,38}=25.3$, $p<0.0001$, fig 2A') and the dark phase ($F_{1,38}=28.5$, $p<0.0001$, fig 2B') in CORT-treated mice (experiment #2). Significant effects of pretreatment x treatment interaction during both 24h ($F_{1,39}=11.1$, $p<0.01$, fig 2A; $F_{2,38}=4.2$, $p<0.05$, fig 2A') and the dark phase ($F_{1,39}=12.5$, $p<0.01$, fig 2B; $F_{2,38}=4.2$, $p<0.05$, fig 2B'), were reported, respectively in fluoxetine- and agomelatine-treated mice. Fluoxetine increased wake duration during both 24h ($F_{1,16}=17.5$, $p<0.001$, fig 2A) and the dark phase ($F_{1,16}=18.1$, $p<0.001$, fig 2B), in CORT-treated mice. Even if there is a pretreatment x treatment interaction during both 24h and the dark phase in agomelatine-treated mice, no statistically significant treatment effect was observed in CORT-treated mice (fig 2A'-C'). However, agomelatine 40 mg/kg/d prevented the

decreased wake duration during both 24h and the dark phase in CORT-treated mice (fig 2A', 2B'). No effect of fluoxetine was observed in vehicle group (fig 2A-C), whereas agomelatine 40 mg/kg/d decreased wake duration in the vehicle group during 24h ($F_{2,18}=3.5$, $p<0.05$, fig 2A').

To evaluate sleep fragmentation previously reported in CORT-treated mice, we assessed if fluoxetine or agomelatine were able to reverse the increased number of wake episodes observed during both 24h and the dark phase. A two-way ANOVA performed on the number of wake episodes revealed a pretreatment effect during both 24h ($F_{1,38}=9.7$, $p<0.01$, fig 2D') and the dark phase ($F_{1,38}=15.7$, $p<0.001$, fig 2E') in CORT-treated mice (experiment #2). Significant effects of pretreatment x treatment interaction were reported during both 24h ($F_{1,39}=4.9$, $p<0.05$, fig 2D) and the dark phase ($F_{1,39}=4.9$, $p<0.05$, fig 2E; $F_{2,38}=5.8$, $p<0.01$, fig 2E'), respectively in fluoxetine- and agomelatine-treated mice. Agomelatine (10 and 40 mg/kg/d) decreased the number of wake episodes during the dark phase ($F_{2,20}=7.5$, $p<0.01$, fig 2E'), in CORT-treated mice. Even if there is a pretreatment x treatment interaction during both 24h and the dark phase, no statistically significant fluoxetine-treatment effect was observed in CORT-treated mice (fig 2D-F). No effect of agomelatine treatment was observed in the vehicle group, whereas fluoxetine increased the number of wake episodes during both 24h and the dark phase ($F_{1,23}=21$, $p<0.0001$, fig 2D and $F_{1,23}=9$, $p<0.01$, fig 2E, respectively) in controls.

3.3 Fluoxetine and agomelatine reversed the increased NREM sleep duration and the increased number of NREM sleep episodes in CORT-treated mice

We assessed if fluoxetine or agomelatine reversed the increased NREM sleep duration and number of episodes reported in CORT-treated mice (fig 3). A two-way ANOVA performed on NREM sleep duration revealed a significant effect of pretreatment during both 24h ($F_{1,38}=26.4$, $p<0.0001$, fig 3A') and the dark phase ($F_{1,38}=31.7$, $p<0.0001$, fig 3B') in CORT-treated mice of experiment #2 and only during the light phase ($F_{1,39}=18.7$, $p<0.0001$, fig

3C) in CORT-treated mice of experiment #1. Significant effects of pretreatment x treatment interaction during both 24h ($F_{1,39}=2.5$, $p<0.05$, fig 3A), the dark phase ($F_{1,39}=13.2$, $p<0.001$, fig 3B; $F_{2,38}=3.9$, $p<0.05$, fig 3B') and the light phase ($F_{1,39}=18.7$, $p<0.0001$, fig 3C), were reported, respectively in fluoxetine- and agomelatine-treated mice. Fluoxetine decreased NREM sleep duration during both 24h ($F_{1,16}=10$, $p<0.01$, fig 3A) and the dark phase ($F_{1,16}=22.1$, $p<0.001$, fig 3B) without beneficial effect in the light phase (fig 3C), in CORT-treated mice. Even if there is a pretreatment x treatment interaction during the dark phase in agomelatine-treated mice, no statistically significant treatment effect was observed in CORT-treated mice (fig 3A'-C'). However, agomelatine 40 mg/kg/d prevented the increased NREM sleep duration during both 24h (fig 3A') and the dark phase (fig 3B') in CORT-treated mice. No effect of fluoxetine and agomelatine treatments was observed in vehicle groups.

Then, we assessed if fluoxetine or agomelatine were able to reverse the increased number of NREM sleep episodes observed during both 24h and the dark phase (fig 3D-F, D'-E'). A two-way ANOVA performed on the number of NREM sleep episodes revealed a pretreatment effect during the dark phase ($F_{1,38}=7$, $p<0.05$, fig 3E') in CORT-treated mice (experiment #2). Significant effects of pretreatment x treatment interaction during both 24h ($F_{1,39}=21.1$, $p<0.0001$, fig 3D; $F_{2,38}=3.5$, $p<0.05$, fig 3D'), the dark phase ($F_{1,39}=19$, $p<0.0001$, fig 3E; $F_{2,38}=7.8$, $p<0.01$, fig 3E') and the light phase ($F_{1,39}=5.7$, $p<0.05$, fig 3F) were reported, respectively in fluoxetine- and agomelatine-treated mice. Fluoxetine and agomelatine (10 and 40 mg/kg/d) decreased the number of NREM sleep episodes during the dark phase ($F_{1,16}=9$, $p<0.01$, fig 3E and $F_{2,20}=5.9$, $p<0.01$, fig 3E', respectively), in CORT-treated mice. Even if there is a pretreatment x treatment interaction during 24h in fluoxetine- and in agomelatine-treated mice and during the light phase in fluoxetine-treated mice, no main effect of treatments was reported in CORT-treated mice. No effect of agomelatine treatment was observed in the vehicle group, while fluoxetine did during both

24h, the dark phase and the light phase ($F_{1,23}=43.6$, $p<0.0001$, fig 3D; $F_{1,23}=11.1$, $p<0.01$, fig 3E and $F_{1,23}=51.6$, $p<0.0001$, fig 3F, respectively).

3.4 Agomelatine but not fluoxetine reversed the decreased REM sleep duration and the increased number of REM sleep episodes in CORT-treated mice

We assessed if fluoxetine or agomelatine reversed the decreased REM sleep duration and the increased number of REM sleep episodes in CORT-treated mice (fig 4). A two-way ANOVA performed on REM sleep duration revealed a pretreatment effect during both 24h ($F_{1,39}=21.9$, $p<0.0001$, fig 4A), the dark ($F_{1,39}=7.6$, $p<0.01$, fig 4B; $F_{1,38}=5.9$, $p<0.05$, fig 4B') and the light phase ($F_{1,39}=23.1$, $p<0.0001$, fig 4C; $F_{1,38}=14.2$, $p<0.001$, fig 4C'), respectively in CORT-treated mice of experiment #1 and #2. Even if there is a pretreatment x treatment interaction during both 24h ($F_{1,39}=6.7$, $p<0.05$, fig 4A) and the light phase ($F_{1,39}=5.4$, $p<0.05$, fig 4C), no main effect of treatment was reported in CORT-fluoxetine-treated mice. Indeed, fluoxetine failed to reverse the decreased REM sleep duration during both 24h (fig 4A) and the light phase (fig 4C), in CORT-treated mice. However, agomelatine 40 mg/kg/d prevented during the dark phase (fig 4B') and light phase (fig 4C'), respectively the increased and the decreased REM sleep duration in CORT-treated mice. No effect of agomelatine treatment was observed in vehicle groups, whereas fluoxetine increased REM sleep duration in vehicle animals during 24h ($F_{1,23}=4.3$, $p<0.05$, fig 4A).

We previously reported an increase in the number of REM sleep episodes, especially during the dark phase, in CORT-treated mice. Thus, we assessed if fluoxetine or agomelatine were able to reverse it. A two-way ANOVA performed on the number of REM sleep episodes revealed a pretreatment effect during both 24h ($F_{1,39}=5.9$, $p<0.05$, fig 4D) and the light phase ($F_{1,39}=7.6$, $p<0.01$, fig 4F) in CORT-treated mice of experiment #1. Effects of pretreatment were reported during both 24h ($F_{1,38}=8.3$, $p<0.01$, fig 4D') and the dark phase ($F_{1,38}=20$, $p<0.0001$, fig 4E') in CORT-treated mice of experiment #2. Significant pretreatment x

treatment interaction during 24h ($F_{1,39}=5.7$, $p<0.05$) was reported in fluoxetine-treated mice and during the dark phase ($F_{2,38}=4.5$, $p<0.05$) in agomelatine-treated mice. Fluoxetine decreased the number of REM sleep episodes during both 24h ($F_{1,16}=5.7$, $p<0.05$, fig 4D) and the light phase ($F_{1,16}=7.6$, $p<0.05$, fig 4F), in CORT-treated mice. Even if there is a pretreatment effect during 24h and of pretreatment x treatment interaction during the dark phase in agomelatine-treated mice, no main effect of treatment was reported. However, agomelatine 10 and 40 mg/kg/d prevented the increased number of REM sleep episodes during both 24h (fig 4D') and the dark phase (fig 4E'). No effects of fluoxetine and agomelatine treatments were observed in vehicle groups.

3.5 Sleep/wake transitions

In experiment #1 under fluoxetine (see table 1), a two-way ANOVA revealed a pretreatment effect respectively during both 24h and the light phase for NREM sleep to wake ($F_{1,39}=6.2$, $p<0.05$; $F_{1,39}=4.2$, $p<0.05$), NREM sleep to REM sleep ($F_{1,39}=6.1$, $p<0.05$; $F_{1,39}=8.1$, $p<0.01$) and REM sleep to wake ($F_{1,39}=6$, $p<0.05$; $F_{1,39}=8$, $p<0.01$) transitions. A two-way ANOVA revealed a pretreatment x treatment interaction respectively during both 24h and the dark phase for wake to NREM sleep ($F_{1,39}=5$, $p<0.05$; $F_{1,39}=4.7$, $p<0.05$), NREM sleep to REM sleep ($F_{1,39}=5.7$, $p<0.05$) and REM sleep to wake ($F_{1,39}=5.8$, $p<0.05$) transitions. During 24h, fluoxetine increased both wake to NREM sleep ($F_{1,23}=21.7$, $p<0.0001$) and NREM sleep to wake ($F_{1,23}=13$, $p<0.01$) transitions in vehicle mice. Moreover, fluoxetine increased NREM sleep to wake ($F_{1,16}=33.6$, $p<0.0001$) and decreased both NREM sleep to REM sleep ($F_{1,16}=5.7$, $p<0.05$) and REM sleep to wake ($F_{1,16}=5.7$, $p<0.05$) transitions in CORT-treated mice. During the dark phase, fluoxetine increased wake to NREM sleep transitions ($F_{1,23}=8.9$, $p<0.01$) in vehicle mice. During the light phase, fluoxetine increased wake to NREM sleep ($F_{1,23}=9.6$, $p<0.01$) and NREM sleep to wake ($F_{1,23}=15$, $p<0.001$) transitions in vehicle mice. In CORT-treated mice, fluoxetine increased NREM sleep to wake ($F_{1,16}=57.6$, $p<0.0001$), decreased

NREM sleep to REM sleep ($F_{1,16}=7.6$, $p<0.05$) and REM sleep to wake ($F_{1,16}=7.5$, $p<0.05$) transitions during the dark phase.

In experiment #2 under agomelatine (table 2), a two-way ANOVA revealed a pretreatment effect respectively during both 24h and the dark phase for wake to NREM sleep ($F_{1,38}=9.8$, $p<0.01$; $F_{1,38}=15.8$, $p<0.001$), NREM sleep to REM sleep ($F_{1,38}=8.2$, $p<0.01$; $F_{1,38}=19.8$, $p<0.0001$) and REM sleep to wake ($F_{1,38}=8.2$, $p<0.01$; $F_{1,38}=19.8$, $p<0.0001$) transitions. A two-way ANOVA revealed a pretreatment x treatment interaction only during the dark phase for wake to NREM sleep ($F_{2,38}=5.7$, $p<0.01$), NREM sleep to REM sleep ($F_{2,38}=4.4$, $p<0.05$) and REM sleep to wake ($F_{2,38}=4.4$, $p<0.05$) transitions. During the dark phase, agomelatine reversed the increased number of wake to NREM sleep ($F_{2,20}=7.7$, $p<0.01$) and both NREM sleep to REM sleep and REM sleep to wake ($F_{2,20}=4$, $p<0.05$) transitions in CORT-treated mice. No significant effect of agomelatine was reported during the light phase and whatever the sleep/wake transitions.

3.6 EEG Power spectrum

We performed a two-way ANOVA on the EEG power spectrum of each sleep and vigilance states to investigate the influence of antidepressants (tables 3 and 4) in CORT-treated mice. In experiment #1 (table 3), during NREM sleep episodes, a two-way ANOVA performed during the dark phase revealed an effect of pretreatment ($F_{1,39}=6.6$, $p<0.05$) and treatment ($F_{1,39}=5$, $p<0.05$) on theta waves. Thus, corticosterone increased theta waves ($F_{1,22}=5.7$, $p<0.05$) which were decreased by fluoxetine ($F_{1,16}=4.5$, $p=0.05$). Also during NREM sleep, a two-way ANOVA performed during 24h and the light phase revealed a pretreatment effect (respectively on alpha waves ($F_{1,39}=4.5$, $p<0.05$ and $F_{1,39}=5.9$, $p<0.05$, respectively). Thus, corticosterone decreased alpha waves during both 24h ($F_{1,17}=10.9$, $p<0.001$) and the light phase ($F_{1,17}=11.7$, $p<0.01$) in fluoxetine-treated mice compared to vehicles. In experiment #2 (table 4), during NREM sleep episodes, a two-way ANOVA performed during 24h revealed a pretreatment effect on delta ($F_{1,39}=4.4$, $p<0.05$) and alpha

($F_{1,38}=6.5$, $p<0.05$) waves in CORT-treated mice. During the light phase, a two-way ANOVA revealed a pretreatment effect for delta ($F_{1,38}=6.2$, $p<0.05$), theta ($F_{1,38}=5.2$, $p<0.05$) and alpha ($F_{1,38}=8.7$, $p<0.01$) waves in CORT-treated mice. However, no significant effects of agomelatine on brain waves modified by corticosterone were reported.

4. Discussion

The present study aimed to investigate the beneficial effects of fluoxetine, a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) and agomelatine, a novel antidepressant with melatonergic agonist and 5-HT_{2C} receptor antagonist properties, on sleep/wake disorders in a mouse model of anxiety/depression based chronic exogenous corticosterone administration. Our anxiety/depressive-like animal model (David et al., 2009) is particularly attracting to evaluate beneficial effects of antidepressants on sleep/wake disorders since it displays increased lighter NREM sleep, decreased wake and REM sleep and less sleep/wake stability (Le Dantec et al., 2014).

Our findings demonstrate that both fluoxetine and agomelatine (40 mg/kg/d) were beneficial toward the CORT-induced hypersomnia during both 24h and the dark phase by decreasing and enhancing the duration of NREM sleep and wake, respectively. Unlike fluoxetine, agomelatine counteracted the decreased REM sleep duration during the light phase. Both fluoxetine and agomelatine decreased the number of NREM and REM sleep episodes but only agomelatine acted on the number of wake episodes during both 24h and the dark phase. Concerning the sleep/wake fragmentation, agomelatine worked on stabilizing REM sleep through increasing NREM sleep to REM sleep transitions and decreasing REM sleep to wake transitions. In addition, agomelatine displayed wake stabilizing effects through decreasing the wake to NREM sleep transitions while fluoxetine increased NREM sleep to wake transitions.

Many clinical studies investigated the beneficial effect of agomelatine on sleep; either in control conditions either in depressive contexts. However there is still a paucity of preclinical data.

The only study, performed in the prenatal restraint stress (PRS) animal model of depression, reported that a 3 to 5 weeks treatment of food pellets containing agomelatine (2000 ppm corresponding to around 20 mg/kg/day) normalized PRS effects on sleep by increasing NREM sleep duration, decreasing duration and number of REM sleep and REM sleep fragmentation (Mairesse et al., 2012). As opposed to controls (Descamps et al., 2009), prenatal restraint rats (Mairesse et al., 2012) and depressed patients (Quera Salva et al., 2007), either after acute or chronic treatment, and where agomelatine increased NREM sleep, here we found that agomelatine moderately decreases NREM sleep by reversing the increased NREM duration and number of episodes observed in the CORT-treated mice. It was reported that in healthy volunteers agomelatine acutely administered did not consistently affect NREM sleep duration (Cajochen et al., 1997). Contrariwise to SSRIs which decrease REM sleep (Argyropoulos and Wilson, 2005) and to agomelatine's effects in PRS animals (Mairesse et al., 2012), we obtained here, after agomelatine treatment, a moderate increase in REM sleep duration in mice by reversing the decreased REM sleep duration observed in the CORT mice. These results are in line with observations in healthy volunteers (Cajochen et al., 1997) and control rats (Descamps et al., 2009). However, unlike control rats in which agomelatine decreased the duration of wake (Descamps et al., 2009), the decreased duration of wake observed in the mouse CORT-model was prevented by agomelatine treatment. Identical results were reported in healthy volunteers on the post-treatment night after agomelatine administration (Cajochen et al., 1997) as well as in depressed patients (Quera Salva et al., 2007). However, in PRS rats that did not display wake alterations, agomelatine had no effect on this vigilance state. Sleep/wake fragmentation was reversed here by agomelatine through the decrease in the number of wake, NREM and REM sleep episodes. Such effect on the number of REM sleep is in line with PRS animal treated with agomelatine whereas it is opposite to clinical data in healthy volunteers

(Cajochen et al., 1997). Finally, investigation of the number of transitions confirmed that agomelatine stabilized the microstructure of the sleep/wake pattern in the CORT model. Similar results were obtained in depressed patients (Lopes et al., 2007, Quera Salva et al., 2007) through the decrease in wake to NREM sleep, NREM sleep to REM sleep and REM sleep to wake transitions during the dark phase.

While agomelatine increases NREM sleep in both depressed patients (Quera Salva et al., 2007) and PRS rats (Mairesse et al., 2013), agomelatine decreases NREM sleep in CORT-treated mice. When agomelatine does not inhibit REM sleep in humans as SSRIs do (Argyropoulos and Wilson, 2005), it decreased REM sleep in PRS rats (Mairesse et al., 2013) but increased REM sleep in CORT mice. These divergent results could be explained by different sleep architecture between humans and rodents and by the different sleep/wake alterations encountered in different animal model of depression. It is important to note that as in human in different types of depression, agomelatine is able to correct the heterogeneous sleep/wake abnormalities encountered in different animal models of depression and to restore the physiological sleep/wake pattern in CORT-treated mice.

Our results with fluoxetine are in line with the well-known effects on sleep of chronic SSRIs on sleep that reduce sleep efficiency, increase awakenings and suppress REM sleep (Gursky and Krahn, 2000, Winokur et al., 2001, Antai-Otong, 2004, Argyropoulos and Wilson, 2005, Tsuno et al., 2005, DeMartinis and Winokur, 2007, Steiger and Kimura, 2010). Such effects were also observed in rats after chronic escitalopram administration that enhanced the number and duration of wake and decreased REM sleep (Kostyalik et al., 2014). The arousal and REM suppressing effects of SSRIs has been linked to the postsynaptic 5-HT_{1A} receptors because 5-HT_{1A} agonists display a wake promoting effect (Monti and Jantos, 1992). Furthermore, the REM sleep inhibition induced by citalopram, the most selective SSRI (Owens et al., 2001), was antagonized in 5-HT_{1A}^{-/-} knockout mice, an animal

model of anxiety (Ramboz et al., 1998) and by pretreatment with the selective 5-HT_{1A} antagonist WAY-100635 (Monaca et al., 2003). However, we cannot exclude a potent 5-HT_{2C}-mediated effect of fluoxetine on sleep considering its poor selectivity and its antagonism property toward the 5-HT_{2C} receptor (Serretti et al., 2004), as shown with agomelatine (Millan et al., 2003). Beyond their implication in anxiety and emotionality, 5-HT_{2C} receptors are implicated in sleep regulation through their expression on inhibitory GABAergic interneurons of cerebral cortex, hippocampus, hypothalamus, locus coeruleus, dorsal raphe and tegmental nuclei (Pompeiano et al., 1994b, Abramowski et al., 1995, Clemett et al., 2000, Serrats et al., 2005). Chronic treatment with SSRIs increases extracellular 5-HT levels and leads to a desensitization of 5-HT_{2C} receptors in the aforementioned brain areas (Pranzatelli and Tailor, 1994, Martin et al., 1998a, Leysen, 2004). Such a desensitization of 5-HT_{2C} receptors disinhibits the monoaminergic systems involved in the pathophysiology of mood disorders (Ruhe et al., 2007), the antidepressant action (Prisco and Esposito, 1995, Sen and Sanacora, 2008, Guiard et al., 2009) and in the wake promoting and REM suppressing effects (Aston-Jones and Bloom, 1981a). More, blockade of 5-HT_{2C} receptors induced release of norepinephrine and dopamine at the fronto-cortical noradrenergic and dopaminergic pathways involved in sleep and mood regulation (Millan et al., 2000, Millan et al., 2003). However, 5-HT_{2C} receptors have a dual role in sleep/wake regulation because both agonists and antagonists are able to increase wake and decrease REM sleep (Kitka & Bagdy, 2008). Indeed, increased arousal and decreased REM sleep were reported in rats (Smith et al., 2002, Kantor et al., 2005, Monti and Jantos, 2006a, b) and in mice (Popa et al., 2005) after injection of SB-242084 and SB-243213, two 5-HT_{2C} receptor antagonists. Similar results were obtained after the null mutation of this receptor (Frank et al., 2002). However, only antidepressants with 5-HT_{2C} antagonist properties have been shown to increase slow wave sleep (Argyropoulos and Wilson, 2005). Finally, SSRIs and especially

fluoxetine, act on sleep architecture by promoting arousal and counteracting REM sleep pressure. In our CORT model, this molecule was beneficial toward the NREM sleep hypersomnia and the lack of sustained wake episodes while it maintained the REM sleep inhibition. Beyond its 5-HT_{2C} antagonism property, agomelatine exerts its therapeutic effects, through a synergy with its MT₁ and MT₂ agonist properties (Stahl, 2014), resynchronizing circadian rhythms and the sleep/wake pattern. Like the 5-HT_{2C} receptors, melatonergic receptors are expressed in the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus, hippocampus, amygdala and cerebral cortex (San and Arranz, 2008). By their location, they are fully implied in the regulation of sleep/wake and mood.

5. Conclusion

Based on atypical sleep/wake disorders highlighted in the CORT model, we investigated the potential beneficial effects of fluoxetine and agomelatine on sleep/wake architecture. Unlike SSRIs, agomelatine did not inhibit REM sleep in the CORT-model and stabilized the sleep/wake pattern. As in different types of depression in humans (Srinivasan et al., 2009), agomelatine is able to correct the heterogeneous sleep/wake abnormalities encountered in different animal models of depression.

Abbreviations

5-HT: 5-hydroxytryptamine
ANOVA: Analysis of variance
β-CD : β-cyclodextrin
CORT: Corticosterone
EEG: Electroencephalogram
EMG: Electromyogram
EOG: Electrooculogram
HPA: Hypothalamo-pituitary-adrenal axis
Hz: Hertz
SSRI: Selective serotonin reuptake inhibitor
MT: Melatonin
NREM sleep: Non-rapid eye movement sleep
REM sleep: Rapid eye movement sleep
Veh: Vehicle

Acknowledgments

This work has been supported by the grateful technical assistance of the animal care facility of the Research Federative Institute IFR141 of the University of Paris Sud 11.

Conflicts of interest

Dr DJD currently received investigator-initiated research support from Lundbeck and served as a consultant in the areas of target identification and validation and new compound development to Lundbeck, Roche, and Servier.

References

- Abramowski D, Rigo M, Duc D, Hoyer D, Staufenbiel M (1995) Localization of the 5-hydroxytryptamine_{2C} receptor protein in human and rat brain using specific antisera. *Neuropharmacology* 34:1635-1645.
- Alexandre C, Dordal A, Aixendri R, Guzman A, Hamon M, Adrien J (2008) Sleep-stabilizing effects of E-6199, compared to zopiclone, zolpidem and THIP in mice. *Sleep* 31:259-270.
- Antai-Otong D (2004) Antidepressant-induced insomnia: treatment options. *Perspectives in psychiatric care* 40:29-33.
- Argyropoulos SV, Wilson SJ (2005) Sleep disturbances in depression and the effects of antidepressants. *International review of psychiatry* 17:237-245.
- Armstrong SM, McNulty OM, Guardiola-Lemaitre B, Redman JR (1993) Successful use of S20098 and melatonin in an animal model of delayed sleep-phase syndrome (DSPS). *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 46:45-49.
- Aston-Jones G, Bloom FE (1981) Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 1:876-886.
- Barden N, Shink E, Labbe M, Vacher R, Rochford J, Mocaer E (2005) Antidepressant action of agomelatine (S 20098) in a transgenic mouse model. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 29:908-916.
- Bertaina-Anglade V, la Rochelle CD, Boyer PA, Mocaer E (2006) Antidepressant-like effects of agomelatine (S 20098) in the learned helplessness model. *Behavioural pharmacology* 17:703-713.
- Cajochen C, Krauchi K, Mori D, Graw P, Wirz-Justice A (1997) Melatonin and S-20098 increase REM sleep and wake-up propensity without modifying NREM sleep

- homeostasis. The American journal of physiology 272:R1189-1196.
- Clemett DA, Punhani T, Duxon MS, Blackburn TP, Fone KC (2000) Immunohistochemical localisation of the 5-HT2C receptor protein in the rat CNS. Neuropharmacology 39:123-132.
- David DJ, Samuels BA, Rainer Q, Wang JW, Marsteller D, Mendez I, Drew M, Craig DA, Guiard BP, Guilloux JP, Artymyshyn RP, Gardier AM, Gerald C, Antonijevic IA, Leonardo ED, Hen R (2009) Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. Neuron 62:479-493.
- De Berardis D, Di Iorio G, Acciavatti T, Conti C, Serroni N, Olivieri L, Cavuto M, Martinotti G, Janiri L, Moschetta FS, Conti P, Di Giannantonio M (2011) The emerging role of melatonin agonists in the treatment of major depression: focus on agomelatine. CNS & neurological disorders drug targets 10:119-132.
- de Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaer E, Renard P, Munoz C, Millan MJ (2010) Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. Nature reviews Drug discovery 9:628-642.
- DeMartinis NA, Winokur A (2007) Effects of psychiatric medications on sleep and sleep disorders. CNS & neurological disorders drug targets 6:17-29.
- Descamps A, Rousset C, Millan MJ, Spedding M, Delagr ange P, Cespuglio R (2009) Influence of the novel antidepressant and melatonin agonist/serotonin2C receptor antagonist, agomelatine, on the rat sleep-wake cycle architecture. Psychopharmacology 205:93-106.
- El Yacoubi M, Dubois M, Gabriel C, Mocaer E, Vaug ois JM (2011) Chronic agomelatine and fluoxetine induce antidepressant-like effects in H/Rouen mice, a genetic mouse model of depression. Pharmacology, biochemistry, and behavior 100:284-288.
- Fornaro M, Prestia D, Colicchio S, Perugi G (2010) A systematic, updated review on the antidepressant agomelatine focusing on its melatonergic modulation. Current neuropharmacology 8:287-304.
- Fountoulakis KN (2010) Disruption of biological rhythms as a core problem and therapeutic target in mood disorders: the emerging concept of 'rhythm regulators'. Annals of general psychiatry 9:3.
- Frank MG, Stryker MP, Tecott LH (2002) Sleep and sleep homeostasis in mice lacking the 5-HT2c receptor. Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology 27:869-873.
- Germain A, Kupfer DJ (2008) Circadian rhythm disturbances in depression. Human psychopharmacology 23:571-585.
- Goodwin GM (2009) Clinical studies on the efficacy of agomelatine on depressive symptoms. CNS drugs 23 Suppl 2:35-39.
- Grassi-Zucconi G, Semprevivo M, Mocaer E, Kristensson K, Bentivoglio M (1996) Melatonin and its new agonist S-20098 restore synchronized sleep fragmented by experimental trypanosome infection in the rat. Brain research bulletin 39:63-68.
- Guiard BP, El Mansari M, Blier P (2009) Prospect of a dopamine contribution in the next generation of antidepressant drugs: the triple reuptake inhibitors. Current drug targets 10:1069-1084.
- Gursky JT, Krahn LE (2000) The effects of antidepressants on sleep: a review. Harvard review of psychiatry 8:298-306.
- Kantor S, Jakus R, Molnar E, Gyongyosi N, Toth A, Detari L, Bagdy G (2005) Despite similar anxiolytic potential, the 5-hydroxytryptamine 2C receptor antagonist SB-242084 [6-chloro-5-methyl-1-[2-(2-methylpyrid-3-yloxy)-pyrid-5-yl carbamoyl] indoline] and chlordiazepoxide produced differential effects on electroencephalogram power spectra. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics 315:921-930.
- Kennedy SH, Emsley R (2006) Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology 16:93-100.
- Kostyalik D, Katai Z, Vas S, Pap D, Petschner P, Molnar E, Gyertyan I, Kalmar L, Tothfalusi L, Bagdy G (2014) Chronic escitalopram treatment caused dissociative adaptation in serotonin (5-HT) 2C receptor antagonist-induced effects in REM sleep, wake and theta wave activity. Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale 232:935-946.
- Le Dantec Y, Hache G, Guilloux JP, Guiard BP, David DJ, Adrien J, Escourrou P (2014) NREM sleep hypersomnia and reduced sleep/wake continuity in a neuroendocrine mouse model of anxiety/depression based on chronic corticosterone administration. Neuroscience 274C:357-368.
- Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E (2007) Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. The Journal of clinical psychiatry 68:1723-1732.
- Leysen JE (2004) 5-HT2 receptors. Current drug targets CNS and neurological disorders 3:11-26.
- Loo H, Dalery J, Macher JP, Payen A (2002) [Pilot study comparing in blind the therapeutic effect of two doses of agomelatine, melatonergic agonist and selective 5HT2C receptors antagonist, in the treatment of major depressive disorders]. L'Encephale 28:356-362.
- Lopes MC, Quera-Salva MA, Guilleminault C (2007) Non-REM sleep instability in patients with major depressive disorder: subjective improvement and improvement of non-REM sleep instability with treatment (Agomelatine). Sleep medicine 9:33-41.

- Mairesse J, Silletti V, Laloux C, Zuen A, Giovine A, Consolazione M, van Camp G, Malagodi M, Gaetani S, Cianci S, Catalani A, Mennuni G, Mazzetta A, van Reeth O, Gabriel C, Mocaer E, Nicoletti F, Morley-Fletcher S, Maccari S (2012) Chronic agomelatine treatment corrects the abnormalities in the circadian rhythm of motor activity and sleep/wake cycle induced by prenatal restraint stress in adult rats. The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum 1-16.
- Mairesse J, Silletti V, Laloux C, Zuen A, Giovine A, Consolazione M, van Camp G, Malagodi M, Gaetani S, Cianci S, Catalani A, Mennuni G, Mazzetta A, van Reeth O, Gabriel C, Mocaer E, Nicoletti F, Morley-Fletcher S, Maccari S (2013) Chronic agomelatine treatment corrects the abnormalities in the circadian rhythm of motor activity and sleep/wake cycle induced by prenatal restraint stress in adult rats. The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum 16:323-338.
- Marrocco J, Reynaert ML, Gatta E, Gabriel C, Mocaer E, Di Prisco S, Merega E, Pittaluga A, Nicoletti F, Maccari S, Morley-Fletcher S, Mairesse J (2014) The effects of antidepressant treatment in prenatally stressed rats support the glutamatergic hypothesis of stress-related disorders. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 34:2015-2024.
- Martin JR, Bos M, Jenck F, Moreau J, Mutel V, Sleight AJ, Wichmann J, Andrews JS, Berendsen HH, Broekkamp CL, Ruigt GS, Kohler C, Delft AM (1998) 5-HT_{2C} receptor agonists: pharmacological characteristics and therapeutic potential. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics 286:913-924.
- Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, Dekeyne A, Newman-Tancredi A, Pasteau V, Rivet JM, Cussac D (2003) The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics 306:954-964.
- Millan MJ, Gobert A, Rivet JM, Adhumeau-Auclair A, Cussac D, Newman-Tancredi A, Dekeyne A, Nicolas JP, Lejeune F (2000) Mirtazapine enhances frontocortical dopaminergic and corticolimbic adrenergic, but not serotonergic, transmission by blockade of alpha₂-adrenergic and serotonin_{2C} receptors: a comparison with citalopram. The European journal of neuroscience 12:1079-1095.
- Monaca C, Boutrel B, Hen R, Hamon M, Adrien J (2003) 5-HT_{1A/1B} receptor-mediated effects of the selective serotonin reuptake inhibitor, citalopram, on sleep: studies in 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} knockout mice. Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology 28:850-856.
- Monti JM, Jantos H (1992) Dose-dependent effects of the 5-HT_{1A} receptor agonist 8-OH-DPAT on sleep and wakefulness in the rat. Journal of sleep research 1:169-175.
- Monti JM, Jantos H (2006a) Effects of activation and blockade of 5-HT_{2A/2C} receptors in the dorsal raphe nucleus on sleep and waking in the rat. Progress in neuropsychopharmacology & biological psychiatry 30:1189-1195.
- Monti JM, Jantos H (2006b) Effects of the serotonin 5-HT_{2A/2C} receptor agonist DOI and of the selective 5-HT_{2A} or 5-HT_{2C} receptor antagonists EMD 281014 and SB-243213, respectively, on sleep and waking in the rat. European journal of pharmacology 553:163-170.
- Monti JM, Jantos H, Monti D (2001) Evidence of melatonin involvement in pindolol-induced suppression of REM sleep. Journal of neural transmission 108:1-9.
- Morley-Fletcher S, Mairesse J, Soumier A, Banasr M, Fagioli F, Gabriel C, Mocaer E, Daszuta A, McEwen B, Nicoletti F, Maccari S (2011) Chronic agomelatine treatment corrects behavioral, cellular, and biochemical abnormalities induced by prenatal stress in rats. Psychopharmacology 217:301-313.
- Norman TR, Cranston I, Irons JA, Gabriel C, Dekeyne A, Millan MJ, Mocaer E (2012) Agomelatine suppresses locomotor hyperactivity in olfactory bulbectomized rats: a comparison to melatonin and to the 5-HT_{2C} antagonist, S32006. European journal of pharmacology 674:27-32.
- Owens MJ, Knight DL, Nemeroff CB (2001) Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. Biological psychiatry 50:345-350.
- Paizanis E, Renoir T, Lelievre V, Saurini F, Melfort M, Gabriel C, Barden N, Mocaer E, Hamon M, Lanfumey L (2010) Behavioural and neuroplastic effects of the new-generation antidepressant agomelatine compared to fluoxetine in glucocorticoid receptor-impaired mice. The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum 13:759-774.
- Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Cardinali DP, Monti MJ (2006) Could agomelatine be the ideal antidepressant? Expert review of neurotherapeutics 6:1595-1608.
- Papp M, Gruca P, Boyer PA, Mocaer E (2003) Effect of agomelatine in the chronic mild stress model of depression in the rat. Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology 28:694-703.
- Papp M, Litwa E, Gruca P, Mocaer E (2006) Anxiolytic-like activity of agomelatine and melatonin in three animal

- models of anxiety. *Behavioural pharmacology* 17:9-18.
- Perlis ML, Giles DE, Buysse DJ, Thase ME, Tu X, Kupfer DJ (1997) Which depressive symptoms are related to which sleep electroencephalographic variables? *Biological psychiatry* 42:904-913.
- Pitrosky B, Kirsch R, Malan A, Mocaer E, Pevet P (1999) Organization of rat circadian rhythms during daily infusion of melatonin or S20098, a melatonin agonist. *The American journal of physiology* 277:R812-828.
- Pompeiano M, Palacios JM, Mengod G (1994) Distribution of the serotonin 5-HT₂ receptor family mRNAs: comparison between 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors. *Brain research Molecular brain research* 23:163-178.
- Popa D, Lena C, Alexandre C, Adrien J (2008) Lasting syndrome of depression produced by reduction in serotonin uptake during postnatal development: evidence from sleep, stress, and behavior. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 28:3546-3554.
- Popa D, Lena C, Fabre V, Prenat C, Gingrich J, Escourrou P, Hamon M, Adrien J (2005) Contribution of 5-HT₂ receptor subtypes to sleep-wakefulness and respiratory control, and functional adaptations in knock-out mice lacking 5-HT_{2A} receptors. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 25:11231-11238.
- Pranzatelli MR, Tailor PT (1994) Modulation of brainstem 5-HT_{1C} receptors by serotonergic drugs in the rat. *General pharmacology* 25:1279-1284.
- Prisco S, Esposito E (1995) Differential effects of acute and chronic fluoxetine administration on the spontaneous activity of dopaminergic neurones in the ventral tegmental area. *British journal of pharmacology* 116:1923-1931.
- Quera-Salva MA, Hajak G, Philip P, Montplaisir J, Keuffer-Le Gall S, Laredo J, Guilleminault C (2011) Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients. *International clinical psychopharmacology* 26:252-262.
- Quera Salva MA, Vanier B, Laredo J, Hartley S, Chapotot F, Moulin C, Lofaso F, Guilleminault C (2007) Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open-label study. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum* 10:691-696.
- Rainer Q, Xia L, Guilloux JP, Gabriel C, Mocaer E, Hen R, Enhamre E, Gardier AM, David DJ (2011) Beneficial behavioural and neurogenic effects of agomelatine in a model of depression/anxiety. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum* 1-15.
- Ramboz S, Oosting R, Amara DA, Kung HF, Blier P, Mendelsohn M, Mann JJ, Brunner D, Hen R (1998) Serotonin receptor 1A knockout: an animal model of anxiety-related disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95:14476-14481.
- Redman JR, Guardiola-Lemaitre B, Brown M, Delagr nge P, Armstrong SM (1995) Dose dependent effects of S-20098, a melatonin agonist, on direction of re-entrainment of rat circadian activity rhythms. *Psychopharmacology* 118:385-390.
- Ruhe HG, Mason NS, Schene AH (2007) Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Molecular psychiatry* 12:331-359.
- San L, Arranz B (2008) Agomelatine: a novel mechanism of antidepressant action involving the melatonergic and the serotonergic system. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 23:396-402.
- Sen S, Sanacora G (2008) Major depression: emerging therapeutics. *The Mount Sinai journal of medicine, New York* 75:204-225.
- Serrats J, Mengod G, Cort s R (2005) Expression of serotonin 5-HT_{2C} receptors in GABAergic cells of the anterior raphe nuclei. *Journal of chemical neuroanatomy* 29:83-91.
- Serretti A, Artioli P, De Ronchi D (2004) The 5-HT_{2C} receptor as a target for mood disorders. *Expert opinion on therapeutic targets* 8:15-23.
- Smith MI, Piper DC, Duxon MS, Upton N (2002) Effect of SB-243213, a selective 5-HT_{2C} receptor antagonist, on the rat sleep profile: a comparison to paroxetine. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 71:599-605.
- Srinivasan V, De Berardis D, Shillcutt SD, Brzezinski A (2012) Role of melatonin in mood disorders and the antidepressant effects of agomelatine. *Expert opinion on investigational drugs* 21:1503-1522.
- Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R (2006) Melatonin in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Behavioral and brain functions : BBF* 2:15.
- Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Spence DW, Hardeland R, Poeggeler B, Cardinali DP (2009) Pathophysiology of depression: role of sleep and the melatonergic system. *Psychiatry research* 165:201-214.
- Stahl SM (2014) Mechanism of action of agomelatine: a novel antidepressant exploiting synergy between monoaminergic and melatonergic properties. *CNS spectrums* 19:207-212.
- Steiger A, Kimura M (2010) Wake and sleep EEG provide biomarkers in depression. *Journal of psychiatric research* 44:242-252.
- Takahashi JS, Hong HK, Ko CH, McDearmon EL (2008) The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nature reviews Genetics* 9:764-775.

- Tsuno N, Besset A, Ritchie K (2005) Sleep and depression. *The Journal of clinical psychiatry* 66:1254-1269.
- Tuma J, Strubbe JH, Mocaer E, Koolhaas JM (2005) Anxiolytic-like action of the antidepressant agomelatine (S 20098) after a social defeat requires the integrity of the SCN. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 15:545-555.
- Van Reeth O, Olivares E, Zhang Y, Zee PC, Mocaer E, DeFrance R, Turek FW (1997) Comparative effects of a melatonin agonist on the circadian system in mice and Syrian hamsters. *Brain research* 762:185-194.
- Veasey SC, Valladares O, Fenik P, Kapfhamer D, Sanford L, Benington J, Bucan M (2000) An automated system for recording and analysis of sleep in mice. *Sleep* 23:1025-1040.
- Winokur A, Gary KA, Rodner S, Rae-Red C, Fernando AT, Szuba MP (2001) Depression, sleep physiology, and antidepressant drugs. *Depression and anxiety* 14:19-28.

Figure 1

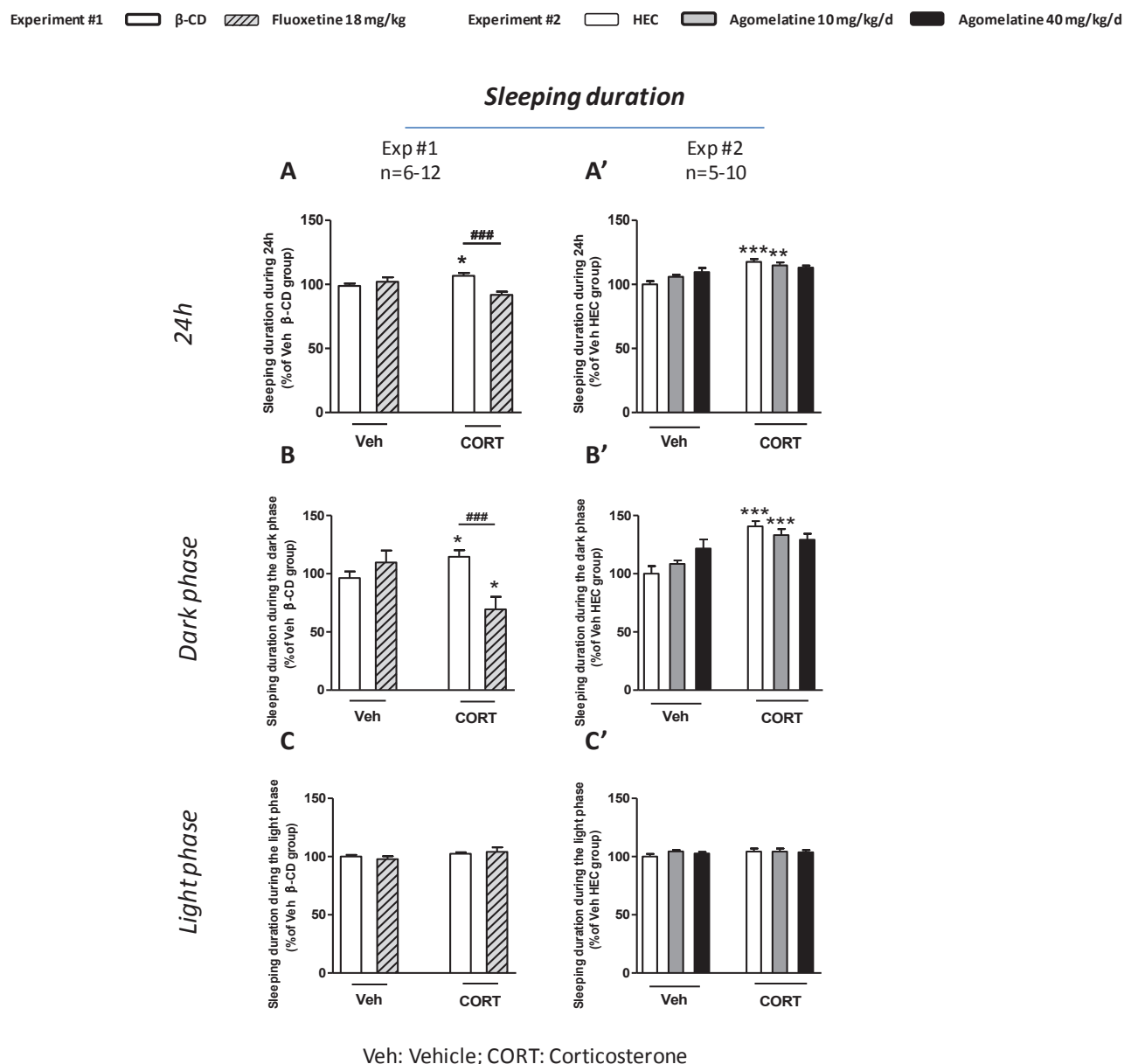


Figure 1: Chronic fluoxetine and chronic agomelatine prevented the increased sleep duration in corticosterone-treated mice (35 µg/ml per os). A, A': Sleep duration during 24h. **B, B':** Sleep duration during the dark phase (12h). **C, C':** Sleep duration during the light phase (12h). Values plotted are percentage of mean area under the curve (AUC) of vehicle-control group ± standard error mean (n=6-12 for experiment #1 and 5-10 for experiment #2); * p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001 in ANOVA analysis between pre-treatment groups (vehicle and CORT-treated groups) and ###p<0.001 in Fischer's post hoc test analysis between treatment groups (vehicle, CORT, fluoxetine, agomelatine). Veh: vehicle, CORT: corticosterone, β-CD: β-cyclodextrin, HEC: hydroxyethylcellulose.

Figure 2

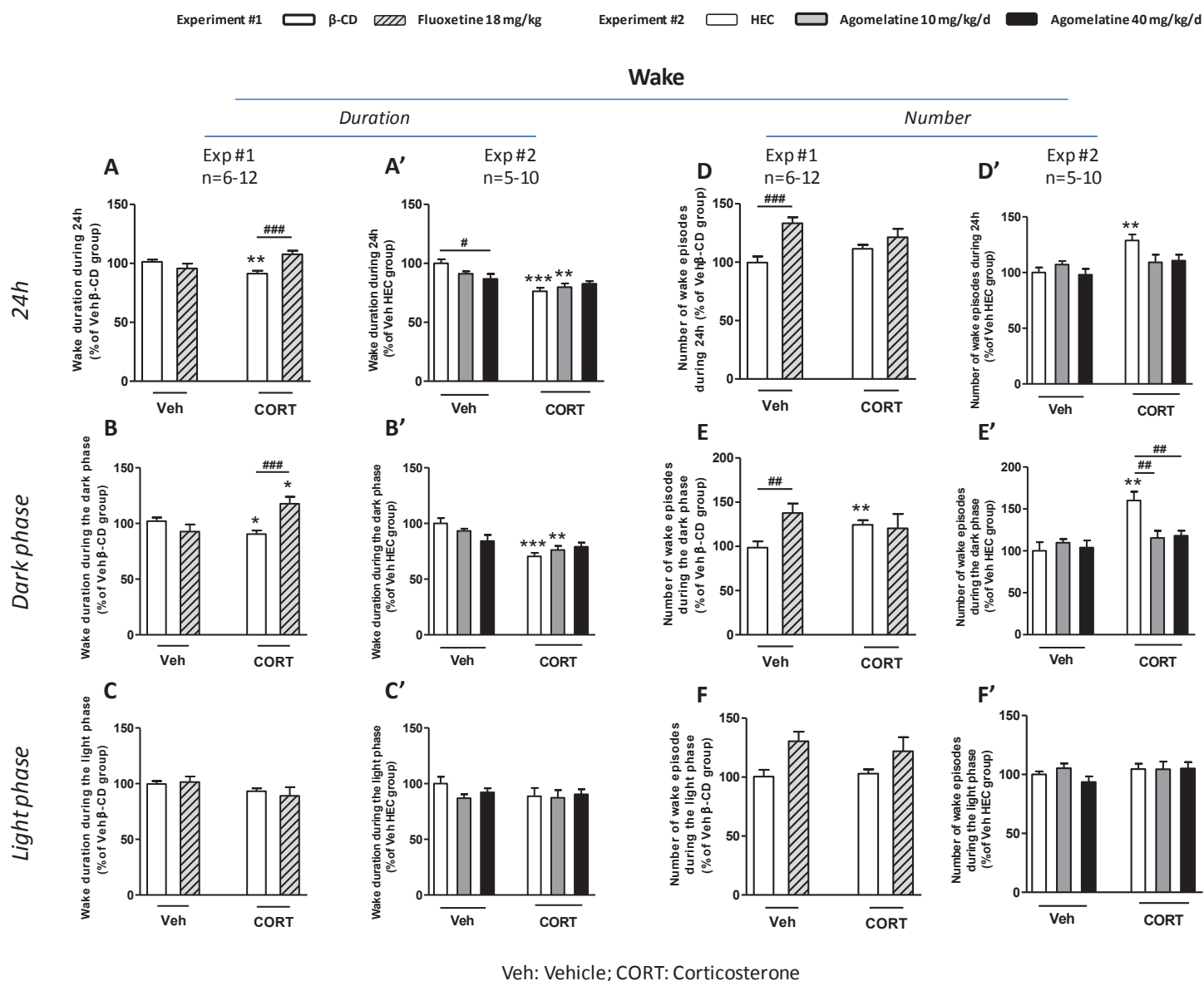


Figure 2: Chronic fluoxetine and chronic agomelatine prevented the decreased wake duration and the increased number of wake episodes in corticosterone-treated mice (35 µg/ml per os). Wake duration (% of vehicle groups) during 24h (**A**, **A'**), during the dark phase (12h) (**B**, **B'**) and during the light phase (12h) (**C**, **C'**). Number of wake episodes (% of vehicle groups) during 24h (**D**, **D'**), during the dark phase (12h) (**E**, **E'**) and during the light phase (12h) (**F**, **F'**). Values plotted are percentage of mean area under the curve (AUC) of vehicle-control group ± standard error mean (n=6-12 for experiment #1 and 5-10 for experiment #2); * p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001 in ANOVA analysis between pre-treatment groups (vehicle and CORT-treated groups) and #p<0.05; ##p<0.01; ###p<0.001 in Fischer's post hoc test analysis between treatment groups (vehicle, CORT, fluoxetine, agomelatine). Veh: vehicle, CORT: corticosterone, β-CD: β-cyclodextrin, HEC: hydroxyethylcellulose.

Figure 3

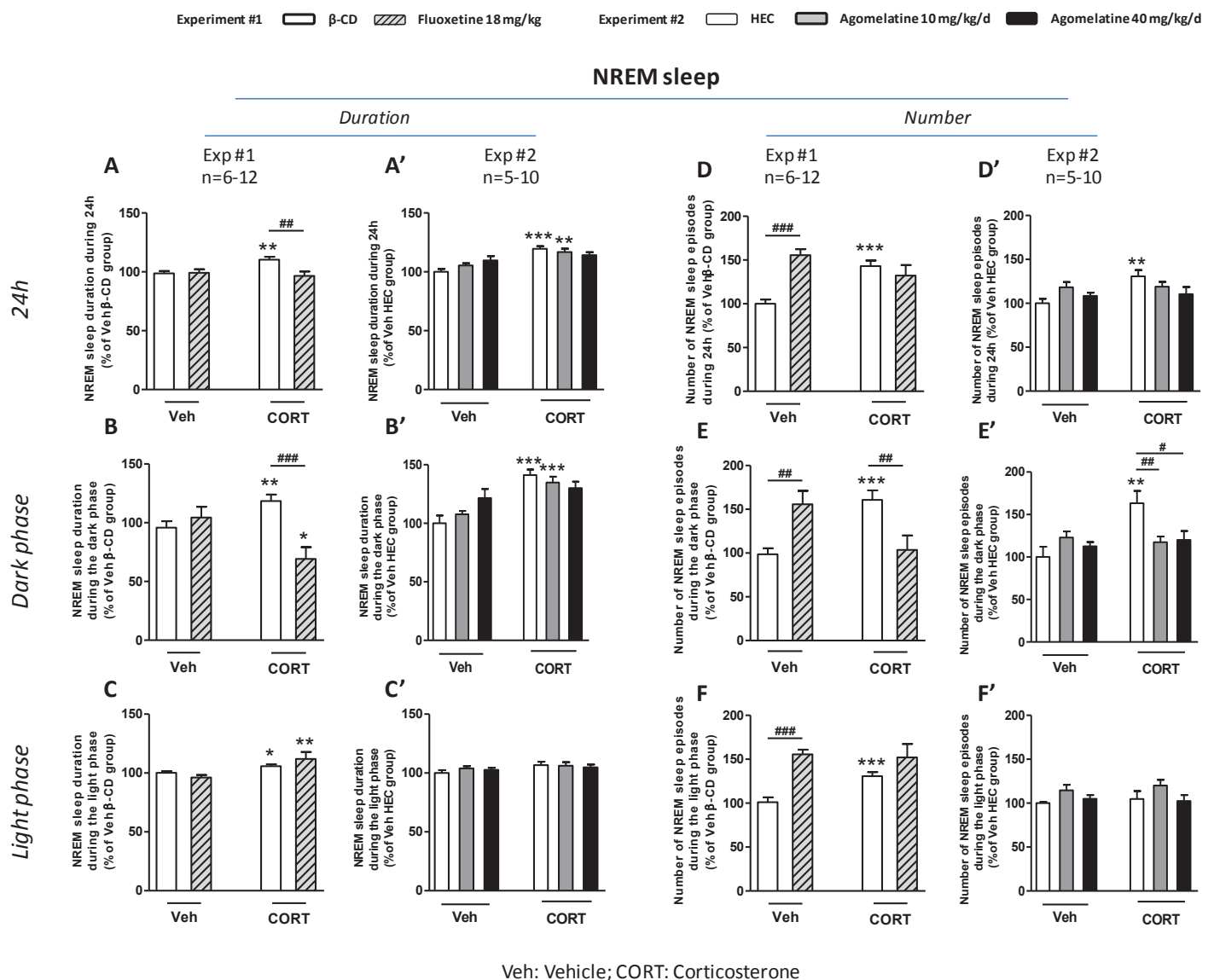


Figure 3: Chronic fluoxetine and chronic agomelatine prevented the increased NREM sleep duration and the increased number of NREM sleep episodes in corticosterone-treated mice (35 μ g/ml per os). NREM sleep duration (% of vehicle groups) during 24h (A, A'), during the dark phase (12h) (B, B') and during the light phase (12h) (C, C'). Number of NREM sleep episodes (% of vehicle groups) during 24h (D, D'), during the dark phase (12h) (E, E') and during the light phase (12h) (F, F'). Values plotted are percentage of mean area under the curve (AUC) of vehicle-control group \pm standard error mean (n=6-12 for experiment #1 and 5-10 for experiment #2); * p<0.05; ** p<0.01; * p<0.001 in ANOVA analysis between pre-treatment groups (vehicle and CORT-treated groups) and #p<0.05; ##p<0.01; ###p<0.001 in Fischer's post hoc test analysis between treatment groups (vehicle, CORT, fluoxetine, agomelatine). Veh: vehicle, CORT: corticosterone, β -CD: β -cyclodextrin, HEC: hydroxyethylcellulose.**

Figure 4

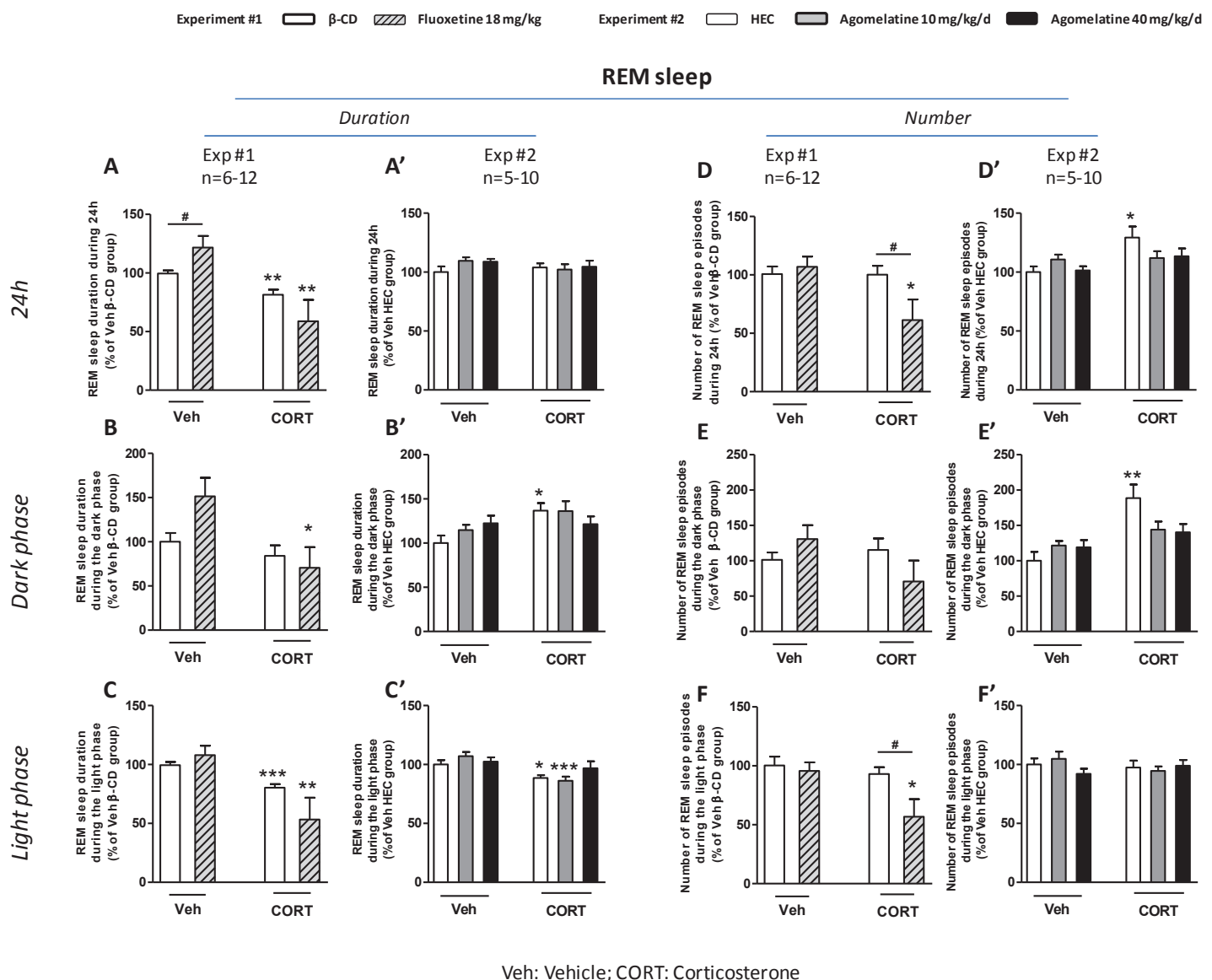


Figure 4: Chronic agomelatine prevented the decreased REM sleep duration and the increased number of REM sleep episodes in corticosterone-treated mice (35 μ g/ml per os). REM sleep duration (% of vehicle groups) during 24h (**A**, **A'**), during the dark phase (12h) (**B**, **B'**) and during the light phase (12h) (**C**, **C'**). Number of REM sleep episodes (% of vehicle groups) during 24h (**D**, **D'**), during the dark phase (12h) (**E**, **E'**) and during the light phase (12h) (**F**, **F'**). Values plotted are percentage of mean area under the curve (AUC) of vehicle-control group \pm standard error mean (n=6-12 for experiment #1 and 5-10 for experiment #2); * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ in ANOVA analysis between pre-treatment groups (vehicle and CORT-treated groups) and # $p < 0.05$ in Fischer's post hoc test analysis between treatment groups (vehicle, CORT, fluoxetine, agomelatine). Veh: vehicle, CORT: corticosterone, β -CD: β -cyclodextrin, HEC: hydroxyethylcellulose.

Table 1

Group	period	Wake to NREM sleep	NREM sleep to Wake	NREM sleep to REM sleep	REM sleep to Wake
Veh (β-CD)	24h	114±6	42±4	72±5	72±5
	Dark phase	45±4	21±3	24±3	24±3
	Light phase	70±4	21±2	49±4	48±4
Veh-FLX	24h	153±6###	76±9##	77±7	77±7
	Dark phase	62±5##	32±5	30±5	30±5
	Light phase	91±6##	45±6###	47±4	47±4
CORT-Veh	24h	127±4	56±4*	71±6	71±6
	Dark phase	56±3**	30±4	27±4	27±4
	Light phase	71±3	26±1**	45±3	45±3
CORT-FLX	24h	139±8	95±7###	44±13*#	44±13*#
	Dark phase	55±8	39±5	17±7	17±7
	Light phase	84±9	56±6###	28±8*#	28±8*#

Table 1: Effects of chronic corticosterone and fluoxetine on sleep/wake transitions during 24h, the dark phase and the light phase. Corticosterone increased wake to NREM sleep transition during the dark phase, increased NREM sleep to wake transitions during 24h and increased NREM sleep to wake transitions during the light phase. Fluoxetine increased wake to NREM sleep transitions during 24h, the dark and the light phases as NREM sleep to wake transitions during 24h and the light phase in vehicle-treated mice. Fluoxetine increased NREM sleep to wake transitions during both 24h and the light phase in CORT-treated mice and decreased both NREM sleep to REM sleep and REM sleep to wake transitions during both 24h and the light phase. Veh: Vehicle; β-CD: β-cyclodextrine; FLX: fluoxetine; CORT: corticosterone. *p<0.05 and **p<0.01 (effect of pre-treatment compared to respective controls), #p<0.05; ##p<0.01 and ###p<0.001 (effect of treatment compared to respective controls).

Table 2

Group	period	Wake to NREM sleep	NREM sleep to Wake	NREM sleep to REM sleep	REM sleep to Wake
Veh (HEC)	24h	133±6	50±5	83±4	83±4
	Dark phase	58±6	30±4	30±4	29±4
	Light phase	75±2	21±2	54±3	54±3
Veh-AGO 10	24h	142±5	51±4	92±4	92±4
	Dark phase	64±3	28±2	36±2	36±2
	Light phase	79±4	23±3	57±4	57±4
Veh-AGO 40	24h	130±8	46±6	84±3	84±3
	Dark phase	60±5	25±4	35±3	35±3
	Light phase	70±4	21±3	50±3	50±3
CORT-HEC	24h	170±7**	64±7	107±8*	107±8*
	Dark phase	93±6**	39±5	55±6**	55±6**
	Light phase	78±4	26±3	52±4	52±4
CORT-AGO 10	24h	145±9	53±8	93±5	93±5
	Dark phase	67±5##	26±4	42±4#	42±4#
	Light phase	79±5	27±5	51±2	51±2
CORT-AGO 40	24h	147±8	53±4	94±6	94±6
	Dark phase	68±4##	27±2	41±4#	41±4#
	Light phase	79±4	25±4	53±3	53±3

Table 2: Effects of chronic corticosterone and agomelatine on sleep/wake transitions during 24h, the dark phase and the light phase. Corticosterone increased wake to NREM sleep, NREM sleep to REM sleep and REM sleep to wake transitions during both 24h and the dark phase. Agomelatine 10 and 40 mg/kg/d prevented the decrease in wake to NREM sleep, NREM sleep to REM sleep and REM sleep to wake transitions reported in CORT-treated mice during the dark phase. Veh: Vehicle; HEC: hydroxyethylcellulose; AGO: agomelatine; CORT: corticosterone. *p<0.05 and **p<0.01 (effect of pre-treatment compared to respective controls), #p<0.05 and ##p<0.01 (effect of treatment compared to respective controls).

Table 3

		WAKE				NREM sleep				REM sleep			
Group	period	Delta	Theta	Alpha	Beta	Delta	Theta	Alpha	Beta	Delta	Theta	Alpha	Beta
Veh (�-CD)	24h	38,6� 2,3	38,9� 0,7	11� 0,73	11,2� 1,17	48,3� 2,7	31,7� 1,1	12�1	7,8� 0,8	28�2	45,1� 1,6	12,5� 0,6	14�0,8
	Dark phase	36,7� 2,3	40,1� 0,7	11,5� 0,7	11,4� 1,2	49,9� 2,8	30,8� 1,1	11,4�1	7,7� 0,9	29,5� 2,3	44,4� 1,6	12,3� 0,7	13,6� 0,8
	Light phase	42,5� 2,4	36,7� 0,74	9,8� 0,7	10,7� 1,4	47,5� 2,6	32,1� 1,1	12,3� 0,9	7,9� 0,8	27,5�2	45,3� 1,6	12,7� 0,5	14,2� 0,8
Veh- FLX	24h	43,8� 1,6	36,1� 1,1	9,4� 0,4	10,1� 0,7	49,6� 1,2	31,1� 0,5	11,3� 0,4	7,9� 0,5	30,7� 1,8	44,7� 1,3	11,8� 0,4	12,3� 0,6
	Dark phase	42,7� 1,7	37,3� 1,3	9,6� 0,42	10,1� 0,6	51�1,2	29,9� 0,5	11,1� 0,4	8�0,5	30,8� 1,9	44,9� 1,4	11,6� 0,5	12,2� 0,7
	Light phase	46,2� 2,2	33,7� 1,1	8,9� 0,5	10,8� 1,9	49,1� 1,3	31,6� 0,6	11,4� 0,4	7,8� 0,5	30,6� 1,7	44,7� 1,3	11,9� 0,4	12,4� 0,6
CORT- Veh	24h	40,2� 2,6	40,7�1	9,7� 0,8	9,1�1	48,2� 2,4	34�0,9	10,6� 0,9	7,2�1	26,8� 2,2	47,2� 1,1	12,4� 0,7	13�1,1
	Dark phase	37,9� 2,7	42,2� 0,9	10,2� 0,9	9,4� 1,1	47,9� 2,5	34,4� 1*	10,4�1	7,3�1	29�2,6	45,8� 1,2	12,5� 0,8	12,3� 1,1
	Light phase	44,5� 2,6	37,9� 1,1	8,8� 0,7	8,6� 0,9	48,4� 2,4	33,8�1	10,7� 0,9	7,1� 0,9	26�2,1	47,7� 1,1	12,4� 0,6	13,3�1
CORT- FLX	24h	44� 1,7	39,5� 1,1	8,2� 0,4	7,7� 0,4	51�1,4	30,9� 0,8	9,2� 0,4**	9�0,6	30,8�1	43,7�2	12,5� 0,5	11,6� 0,9
	Dark phase	41,9� 2	41,2� 1,2	8,5� 0,4	8�0,4	49,6�1	31,2� 0,5#	9,6� 0,3	9,6� 0,6	29,9� 1,3	45�2,2	13,1� 0,6	11,3� 0,7
	Light phase	49,4� 1,4	35,1�1	7,3� 0,3	6,9� 0,3	51,4� 1,6	30,8� 0,9	9�0,4 **	8,7� 0,6	32,4� 1,8	41,9� 2,4	11,9� 0,7	11,6� 0,9

Table 3: Effects of corticosterone and fluoxetine on EEG power spectrum during 24h, the dark phase and the light phase. Corticosterone increased theta waves during NREM sleep episodes (dark phase) which is reversed by fluoxetine. Fluoxetine decreased alpha waves during NREM sleep episodes (light phase). Vehicle;  -CD:  -cyclodextrine; FLX: fluoxetine; CORT: corticosterone. *p<0.05 and **p<0.01 (effect of pre-treatment compared to respective controls), #p<0.05 (effect of treatment compared to respective controls).

Table 4

		WAKE				NREM sleep				REM sleep			
Group	period	Delta	Theta	Alpha	Beta	Delta	Theta	Alpha	Beta	Delta	Theta	Alpha	Beta
Veh (HEC)	Day	39,4±1	37,3±0,5	10,3±0,3	12,9±0,7	57,4±1	27,1±0,8	8,7±0,1	6,6±0,1	29,8±1,5	43,1±1,3	12,4±0,2	14,5±0,4
	Dark phase	38,2±0,9	38,5±0,6	10,3±0,3	12,9±0,7	58,8±1,2	26,2±0,9	8,3±0,3	6,5±0,1	29,8±1,5	43±1,3	12,4±0,1	14,6±0,5
	Light phase	41,9±0,8	34,9±0,4	10,2±0,3	12,9±0,7	56,6±0,9	27,7±0,7	8,9±0,1	6,6±0,1	29,9±1,6	43,2±1,4	12,4±0,3	14,4±0,4
Veh- AGO 10	Day	38,8±0,9	36,3±0,7	10,7±0,2	14,1±0,5	59,6±1,1	25,2±0,8	8,4±0,2	6,6±0,2	30,7±1,2	40,5±2,1	13±0,5	15,5±0,7
	Dark phase	37,1±0,8	37,6±0,6	10,9±0,3	14,3±0,5	60±1,2	24,9±0,9	8,2±0,2	6,7±0,2	30,3±1,3	40,9±2,1	13±0,5	15,5±0,7
	Light phase	42,7±1,1	33,2±0,9	10,3±0,2	12,8±0,4	59,4±1,1	25,4±0,8	8,5±0,2	6,5±0,2	30,9±1,2	40,4±2	13,1±0,5	15,5±0,7
Veh- AGO 40	Day	42,3±1,1	34,3±1,2	10,3±0,2	12,9±0,4	58,1±0,9	26,2±0,7	8,7±0,3	6,9±0,3	32±1	40,2±1,8	12,5±0,4	15,1±0,8
	Dark phase	41±1,2	35,5±1,3	10,4±0,2	13±0,4	58,5±0,9	25,9±0,7	8,5±0,2	7±0,3	31,9±0,8	40±1,7	12,7±0,3	15,2±0,7
	Light phase	44,8±0,9	32,2±0,9	10,1±0,3	12,8±0,5	57,9±1	26,3±0,7	8,7±0,3	6,9±0,3	32±1,1	40,3±1,9	12,4±0,4	15,1±0,8
CORT- HEC	Day	44,9±2,3	33,5±1,4	9,6±0,4	11,8±0,7	62,6±1,3*	23,7±0,7	7,5±0,3*	6,1±0,3	33,8±1,1	38±0,8	12,5±0,5	15,4±0,4
	Dark phase	44,1±2,8	34,1±1,7	9,7±0,9	11,9±0,8	61,6±0,9	24,2±0,4	7,7±0,3	6,4±0,2	33,7±1,1	37,7±1	12,8±0,5	15,4±0,4
	Light phase	46,8±1,5	32,2±1	9,4±3	11,5±0,6	63,4±1,7**	23,3±0,9**	7,3±0,4**	5,8±0,3	33,8±1,1	38,2±0,8	12,4±0,5	15,3±0,5
CORT- AGO 10	Day	45,3±4,3	31,7±3	9,3±0,9	12,6±1,2	59,8±1,8	25,2±1,2	7,8±0,5	6,9±0,4	31,7±1,7	40±1,4	11,7±0,7	15,8±0,6
	Dark phase	43,2±4,4	32,7±3	9,6±0,9	13±1,4	59,3±1,6	25,4±1	8±0,4	7±0,3	31,1±1,7	40,3±1,5	11,8±0,7	16±0,7
	Light phase	48,7±4,3	29,6±2,8	8,8±0,9	12±1,1	60,3±2	25,1±1,3	7,6±0,5	6,8±0,4	32,2±1,7	39,8±1,4	11,6±0,8	15,6±0,5
CORT- AGO 40	Day	45±2,4	33,4±1,2	9,5±0,8	11,9±1	60,6±1,8	24,7±1	8±0,5	6,6±0,3	32,6±1	39±1,8	12,6±0,9	15,5±1,5
	Dark phase	43,9±2,4	34,2±1,3	9,7±0,7	12,1±0,9	56,6±4,4	26,8±2,4	8,5±0,7	8,1±1,4	33,4±1,6	38,3±1,3	12,4±1,1	15,6±1,7
	Light phase	47±2,2	32±0,9	9,2±0,8	11,7±1	60,4±1,8	24,8±1	8±0,5	6,5±0,3	32,2±1,1	39,4±2,2	12,7±0,9	15,4±1,4

Table 4: Effects of corticosterone and agomelatine on EEG power spectrum during 24h, the dark phase and the light phase. Corticosterone increased delta waves during NREM sleep episodes (24h and light phase) and decreased theta and alpha during NREM sleep episodes (light phase). Veh: Vehicle; HEC: hydroxyethylcellulose; AGO: agomelatine; CORT: corticosterone. *p<0.05 and **p<0.01 (effect of pre-treatment compared to respective controls).

Commentaires sur la publication n°2 : Comparé à la fluoxétine, l'agomélatine apporte-t-elle un bénéfice thérapeutique supérieur dans le traitement des troubles du sommeil inscrits dans un contexte d'anxiété/dépression ?

Nous avons montré que les altérations veille/sommeil décrits dans le modèle CORT peuvent être corrigées par l'administration chronique d'antidépresseur classique et innovant. En effet, ces altérations sont en partie corrigées par l'administration chronique de fluoxétine, dont les doses et durées de traitement ont été validées sur la base de leurs propriétés antidépressives dans les différents tests comportementaux réalisés sur ce modèle (David et al., 2009, Rainer et al., 2011). Egalement, l'agomélatine, dont les doses et mode d'administration ont été préalablement validées (Rainer et al., 2011), a démontré sa capacité à corriger les troubles du sommeil de ce modèle. Il est intéressant de noter que bien que la fluoxétine n'a pas été capable de corriger les altérations du rythme circadien d'activité mesurées en environnement familial (Rainer et al., 2011), la fluoxétine a su démontrer un effet bénéfique sur l'architecture veille/sommeil, démontrant **l'utilité d'une analyse polysomnographique détaillée**. Si l'effet bénéfique de la fluoxétine passe par la diminution du temps total de sommeil et plus particulièrement du temps passé en sommeil lent (NREM), elle contribue également à la stabilisation de l'éveil en diminuant l'intrusion d'épisodes de sommeil lent (NREM). Cet effet est propre aux inhibiteurs de recapture sélectifs de la sérotonine qui renforcent les concentrations extracellulaire en sérotonine et génèrent un effet éveillant, bénéfique dans notre condition. Toutefois, un des effets secondaires des ISRS, la diminution de sommeil paradoxal (REM), déjà constatée en condition basale dans notre modèle animal, a été observé. La fluoxétine a eu pour conséquence d'accentuer cet effet. C'est à ce niveau que **l'agomélatine se distingue de la fluoxétine et présente un effet thérapeutique supérieur**. Non seulement elle prévient, au même titre que la fluoxétine, de l'augmentation du temps passé en sommeil lent (NREM), de la diminution du temps passé en éveil, mais surtout **diminue le nombre d'épisodes d'éveil et prévient de la diminution de sommeil paradoxal**. Des résultats similaires vis-à-vis de l'éveil, du sommeil à ondes lentes et paradoxal ont été observés chez le rat suite à l'administration de mélatonine (Descamps et al., 2009). Egalement, l'administration chez le rat de Ramelteon, un agoniste des récepteurs MT₁ et MT₂, a généré une augmentation de sommeil paradoxal (Descamps et al., 2009). Néanmoins, il est à noter que des études attribuent aux récepteurs MT₁ le contrôle de l'éveil et du sommeil paradoxal (REM) et aux récepteurs MT₂ le maintien et la restauration du sommeil lent (NREM) (Ochoa-Sanchez et al., 2011, Comai et al., 2013). Egalement, l'observation d'une augmentation de sommeil lent (NREM) suite à l'administration d'antagoniste 5-HT_{2C}, et un effet partagé sur le sommeil paradoxal (Sharpley et al., 1994, Monti and Jantos, 2006a, b) suggère que l'effet bénéfique de l'agomélatine résulte d'une synergie des mécanismes d'action sérotoninergique et mélatoninergique. Enfin, le bupropion, inhibiteur de recapture de la noradrénaline et de la dopamine, est le seul antidépresseur à ce jour

capable d'accroître le sommeil paradoxal (Nofzinger et al., 1995, Ott et al., 2002, Ott et al., 2004). Il serait donc intéressant d'évaluer la contribution des systèmes noradrénergiques et dopaminergiques dans l'établissement, le maintien et la rémission des troubles du sommeil décrits dans le modèle CORT. Finalement, il a été montré que les effets antidépresseurs de la fluoxétine se manifestent par des mécanismes dépendants et indépendants de la neurogénèse hippocampique (David et al., 2009). Ainsi, il serait intéressant de connaître la participation de la neurogénèse hippocampique dans l'instauration et la rémission des troubles du sommeil dans notre modèle d'anxiété/dépression.

Intérêt de ce travail

Notre travail a permis de suggérer pour la première fois, que le profil « sérotoninergique » d'un nouvel antidépresseur serait meilleur que les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine, représenté par la fluoxétine, dans un modèle de troubles du sommeil atypiques chez la souris. Il serait nécessaire de confirmer ces observations en testant d'autres molécules notamment des agonistes/antagonistes des récepteurs mélatoninergiques conjointement sur le phénotype d'anxiété/dépression et les troubles du sommeil. De plus, la description transversale des troubles du sommeil et des troubles anxio/dépressifs au sein d'un même modèle animal permet d'envisager les propriétés thérapeutiques des antidépresseurs dans leur ensemble, tendance nouvelle de l'expérimentation préclinique.

Résultats complémentaires

A. Cinétiques comparées d'apparition des troubles du sommeil, du phénotype d'anxiété/dépression et de leur rémission dans le modèle CORT

De nombreuses études rapportent qu'en plus d'être un facteur de comorbidité associé à la dépression, les troubles du sommeil semblent être annonciateurs des épisodes dépressifs et constituent un biomarqueur de la réponse antidépressive. Que des troubles de l'humeur induisent des troubles du sommeil semble acquis, puisqu'ils partagent les mêmes substrats neurobiologiques et que les troubles du sommeil sont retrouvés dans de nombreuses maladies psychiatriques. A l'inverse, les troubles du sommeil sont capables d'induire des altérations de l'humeur puisqu'un manque de sommeil peut induire une irritabilité et favoriser l'anxiété.

Dans l'objectif de caractérisation de notre modèle, nous avons cherché à savoir si les troubles du sommeil étaient présents avant l'installation du phénotype d'anxiété/dépression et s'ils constituaient un paramètre réversible suite à l'arrêt de la CORT (tableau 8).

Nous avons mis en évidence que ces troubles étaient présents dès deux semaines d'administration de corticostérone renforçant la validité de notre modèle vis-à-vis de la cinétique d'apparition des troubles du sommeil par rapport aux troubles comportementaux d'anxiété/dépression. Egalement, nous avons testé la réversibilité des troubles du sommeil par l'arrêt de l'administration de corticostérone après 8 semaines de traitement en effectuant des enregistrements de sommeil à 2 et 4 semaines après l'arrêt de la CORT. Nous avons observé un retour à des valeurs basales dès 2 semaines d'arrêt de la CORT, effet maintenu à 4 semaines d'arrêt de la CORT. Nos résultats confirment une étude précédente qui a démontré la réversibilité des effets d'une administration chronique de corticostérone dans l'eau de boisson d'un point de vue phénotypique (apparence externe), histologique (foie, thymus) et cellulaire (cellules souches de moëlle osseuse) (Cassano et al., 2012).

Condition	2 semaines de CORT	4 semaines de CORT	5 semaines de CORT	6 semaines de CORT	8 semaines de CORT	2 semaines d'arrêt de CORT	4 semaines d'arrêt de CORT
Comportement anxio/dépressif	?	✓	✓	✓	✓	?	✗
Troubles du sommeil	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗

Tableau 8 : Cinétique des effets obtenus sur le comportement et le sommeil des souris CORT.

? : non-testé ; ✓ : présence du phénotype pathologique ; ✗ : absence du phénotype pathologique

Nous avons cherché à savoir si les troubles du sommeil observés pouvaient être corrigés par des antidépresseurs chroniques préalablement à l'amélioration du phénotype comportemental d'anxiété/dépression. Ces résultats, indiquent uniquement un effet bénéfique dès 2 semaines de l'agomélatine puisque cette cinétique de correction des troubles du sommeil n'a pas été étudiée sous traitement chronique de fluoxétine. Egalement, nous avons cherché à démontrer les effets antidépresseurs rapides de la privation de sommeil. Ceux-ci sont présents dès une semaine.

Il serait intéressant de compléter ces cinétiques en testant les effets d'un traitement d'une semaine, deux semaines de fluoxétine sur les troubles du sommeil et d'évaluer si un tel laps de temps de traitement suffit à corriger les troubles du sommeil à long terme et peut avoir des répercussions bénéfiques sur le comportement. Egalement, il serait intéressant de tester les effets comportementaux d'un traitement d'une et deux semaines de l'agomélatine dans ce modèle. Enfin, il pourrait être envisagé d'étudier les effets à long terme d'une unique privation de sommeil sur les troubles du sommeil.

Condition	1 semaine de traitement	2 semaines de traitement	4 semaines de traitement
Comportement + fluoxétine	?	?	✓
Troubles du sommeil + fluoxétine	?	?	✓
Comportement + agomélatine	?	?	✓
Troubles du sommeil + agomélatine	?	✓	✓
Comportement + privation de sommeil	✓	?	?
Troubles du sommeil + privation de sommeil	±	?	?

Tableau 9 : Cinétique des effets pharmacologiques obtenus sur le comportement et le sommeil des souris CORT.

? : non-testé ; ✓ : effet du traitement ; ± : effet modéré dû au rebond de sommeil paradoxal.

B. Effets anxiolytiques/antidépresseurs de la privation de sommeil dans le modèle CORT

Question posée :

Une privation de sommeil peut-elle induire, au même titre qu'un traitement antidépresseur chronique, des effets antidépresseurs dans le modèle CORT ?

L'hypothèse selon laquelle une privation totale ou sélective du sommeil paradoxal procurerait des effets antidépresseurs provient de l'observation que certains patients dépressifs présentent une pression de sommeil paradoxal, qu'une amélioration de l'humeur survient chez des patients dépressifs suite à une privation de sommeil et que la plupart des antidépresseurs inhibent le sommeil paradoxal (Jobert et al., 1999). Disposant d'un modèle animal au phénotype d'anxiété/dépression, nous avons cherché à savoir si, au sein de notre modèle d'étude, une privation totale de sommeil par la technique de « gentle handling » pouvait être bénéfique dans les tests comportementaux prédictifs d'une activité anxiolytique et/ou antidépressive. Nous avons effectué une chirurgie de pose d'électrodes polysomnographiques (2xEMG, 2xEOG, 2xEEG) et induit le phénotype par une administration chronique (4 semaines) de corticostérone. Trois privations distinctes et totales de sommeil ont été effectuées à J1, J3 et J5 après l'induction du phénotype. Suite à chaque privation, un test comportemental a été réalisé afin d'apprécier les effets directs de la privation de sommeil sur le comportement d'anxiété/dépression : open field (J1), novelty suppressed feeding (J3) et état du pelage et splash test (J5). Afin de vérifier les effets de la privation, un enregistrement de sommeil a été réalisé après chaque session de privation de sommeil/test comportemental (figure 15). La privation totale de sommeil s'est révélée bénéfique en prévenant la diminution du nombre d'entrées observée chez les souris contrôles CORT (figure 16A) et en augmentant le temps total passé au centre de l'enceinte d'open field (figure 16B). La privation de sommeil a été bénéfique vis-à-vis de la diminution de la latence pour aller se nourrir dans le test de l'hypophagie induite par la nouveauté (figure 16D) et a contribué à améliorer l'état du pelage (figure 16G). Concernant la privation de sommeil, nous avons observé l'absence d'effet de sa répétition sur le rebond de sommeil (figure 17). Le rebond de NREM est similaire entre les véhicules et les souris CORT. Le rebond de REM est plus important chez les CORT que chez les véhicules suite au test de l'hypophagie induite par la nouveauté (figure 17F). Enfin, il semble que la pression de sommeil induite par la privation disparaisse plus vite suite au test de l'hypophagie induite par la nouveauté en revenant à des niveaux de NREM, REM et d'éveil plus proches de ceux observés au sein des groupes contrôles (figures 17B, 17F et 17J). Une diminution de l'éveil qui s'atténue au cours du temps de récupération de la privation de sommeil, accompagne le rebond de NREM et de REM (figures 17I-L).

Méthodes utilisées :

Privation de sommeil. La privation totale de sommeil par la technique de « gentle handling » a été réalisée sur la période lumineuse de 7h à 18h (période majoritaire de sommeil chez la souris et équivalent à une nuit de privation de sommeil chez l'Homme). Dès que l'animal adopte une posture propice au sommeil, un stimulus tactile et/ou acoustique a été réalisé et des objets (papier, cône de pipette, bouchon de tube falcon) ont été introduits dans la cage pour sortir l'animal de sa torpeur. L'animal adopte un comportement exploratoire envers l'objet introduit.

Open field (J1). Ce test comportemental évalue le phénotype d'anxiété (David et al., 2009 ; Rainer et al., 2011). Ce test a été réalisé entre 18h et 19h suite à 11h de privation totale de sommeil (7h-18h). Les paramètres mesurés sont le nombre d'entrées, le temps passé au centre (aire de 21 x 21 cm²) de l'enceinte (43 x 43 cm²) et le ratio de la distance ambulatoire au centre sur la distance ambulatoire totale.

Novelty suppressed feeding (J3). Ce paradigme comportemental, neurogénèse-dépendant, évalue le comportement d'anxiété/dépression (David et al., 2009 ; Rainer et al., 2011). Ce test reflète un conflit entre le désir de s'alimenter et la peur de s'aventurer dans un nouvel environnement fortement éclairé en son centre. Brièvement, les animaux ont été mis à jeun 24h avant le test. Le test a été réalisé entre 18h et 19h après 11h de privation totale de sommeil (7h-18h). Les paramètres mesurés sont la latence mise par l'animal pour s'alimenter dans un nouvel environnement ainsi que dans sa cage familière et la consommation de nourriture.

Fur coat test score (J5). Ce test évalue le comportement dépressif en attribuant un score de l'état du pelage (Santarelli et al., 2003 ; Rainer et al., 2011). Plus un animal est dépressif et plus il adoptera un comportement d'auto-négligence dont la résultante consiste en un pelage gras et en paquets. Le test a été réalisé entre 18h et 19h suite à 11h de privation totale de sommeil (7h-18h).

Splash test (J5). Ce test évalue le comportement dépressif par la mesure de la capacité de toilettage. Le test a été réalisé entre 18h et 19h juste après l'évaluation de l'état du pelage et suite à 11h de privation totale de sommeil (7h-18h). Les paramètres mesurés sont le nombre d'épisodes de toilettage, la durée de toilettage et la fréquence de toilettage dans la cage familière suite à l'application d'une solution de sucrose 10% sur la fourrure des animaux (Rainer et al., 2011).

Enregistrement de sommeil. Un enregistrement (24h) a été effectué après la réalisation de la privation de sommeil et de chaque test comportemental afin de voir simultanément l'effet de la privation de sommeil tant sur le comportement anxio/dépressif que sur le sommeil (rebond).

Séquence du protocole (figure 15). Après la chirurgie de pose d'électrodes d'enregistrement de sommeil, l'induction du phénotype d'anxiété/dépression a été réalisée (4 semaines). Puis la séquence a été réalisée comme suit : J1 privation de sommeil → open field → enregistrement de sommeil ; J3 privation de sommeil → novelty suppressed feeding → enregistrement de sommeil ; J5 privation de sommeil → état du pelage puis splash test → enregistrement de sommeil.

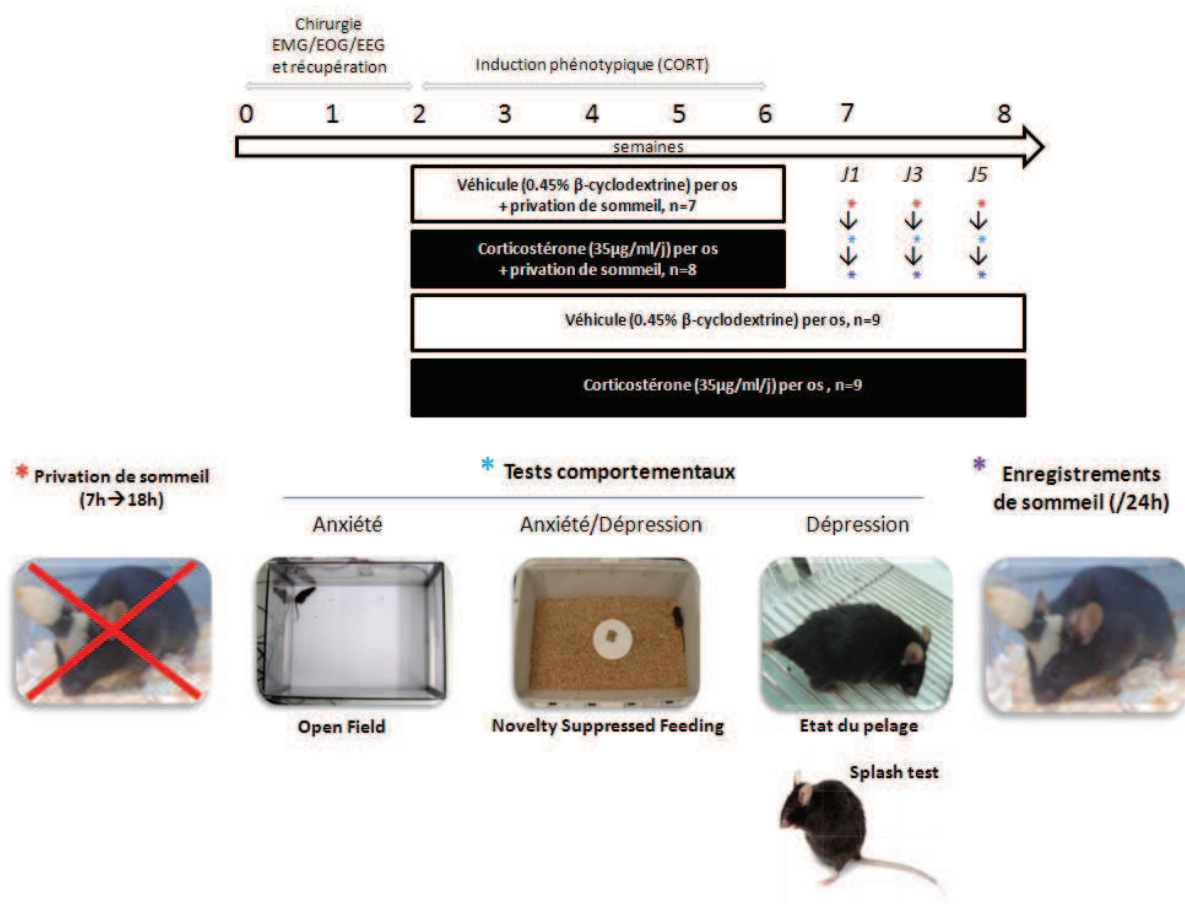


Figure 15 : Schématisation du protocole expérimental utilisé

Résultats : Effets anxiolytiques/antidépresseurs de la privation de sommeil

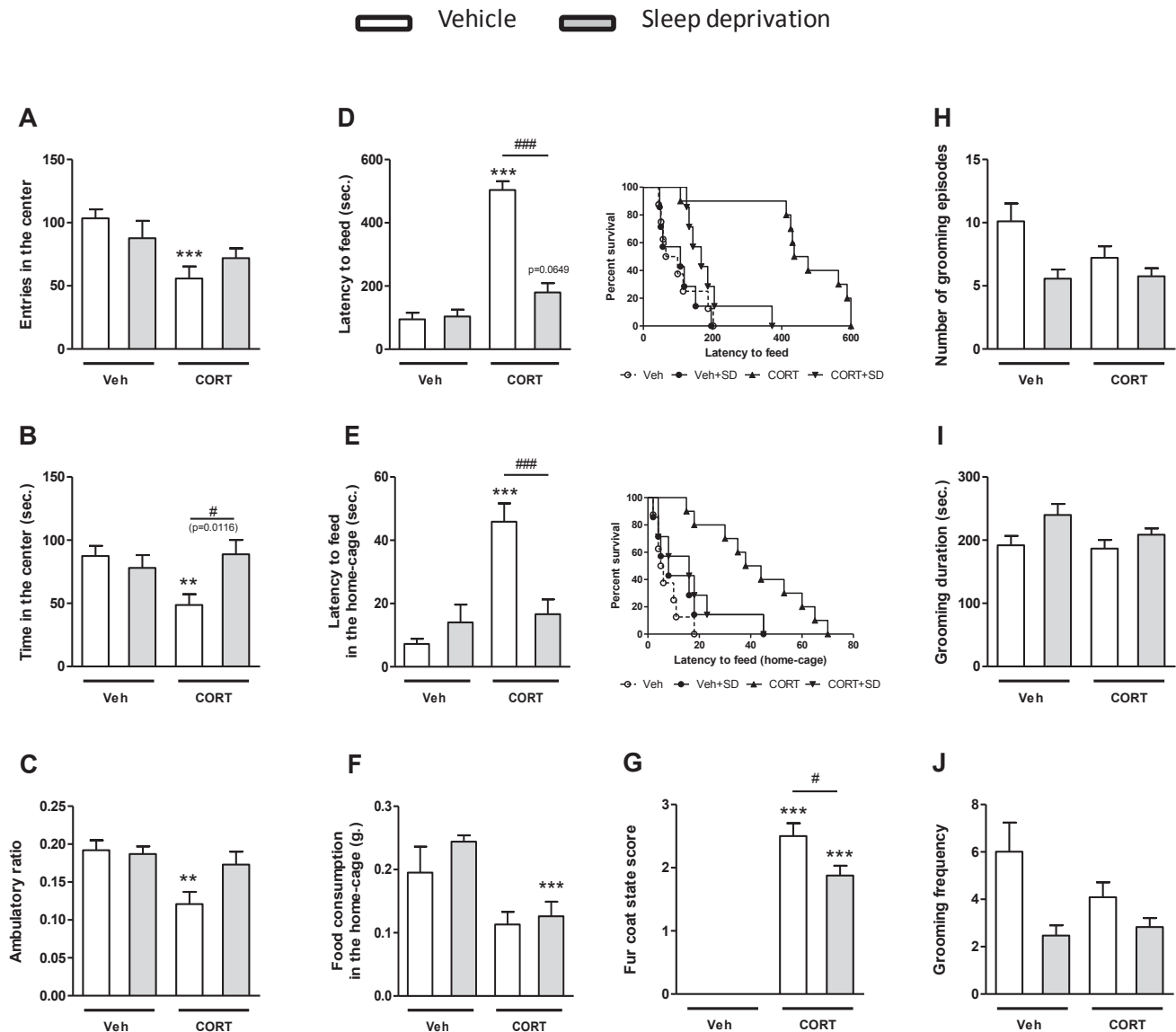


Figure 16 : Effets comportementaux de la privation de sommeil dans le modèle CORT.

A) Nombre d'entrées au centre de l'open field (15 min). **B)** Temps total passé au centre de l'open field (15 min). **C)** Ratio de la distance ambulatoire au centre de l'open field sur la distance ambulatoire totale (15 min). **D)** Latence (sec) pour se nourrir dans le test de l'hypophagie induite par la nouveauté présentée en histogrammes et en courbe de survie. **E)** Latence (sec) pour se nourrir en environnement familier présentée en histogrammes et en courbe de survie. **F)** Consommation de nourriture (gr). **G)** Etat du pelage. **H)** Nombre d'épisodes de toilettage. **I)** Durée de toilettage. **J)** Fréquence de toilettage. **p<0.01 ; ***p<0.001 comparé aux groupes contrôles respectifs en analyse de variance (ANOVA) suivi d'un test de Fisher post-hoc. #p<0.05 et ###p<0.001 entre groupes de traitement en analyse de variance (ANOVA) suivi d'un test de Fisher post-hoc.

Résultats : Vérification de l'effet de la privation sur le rebond de sommeil post-privation

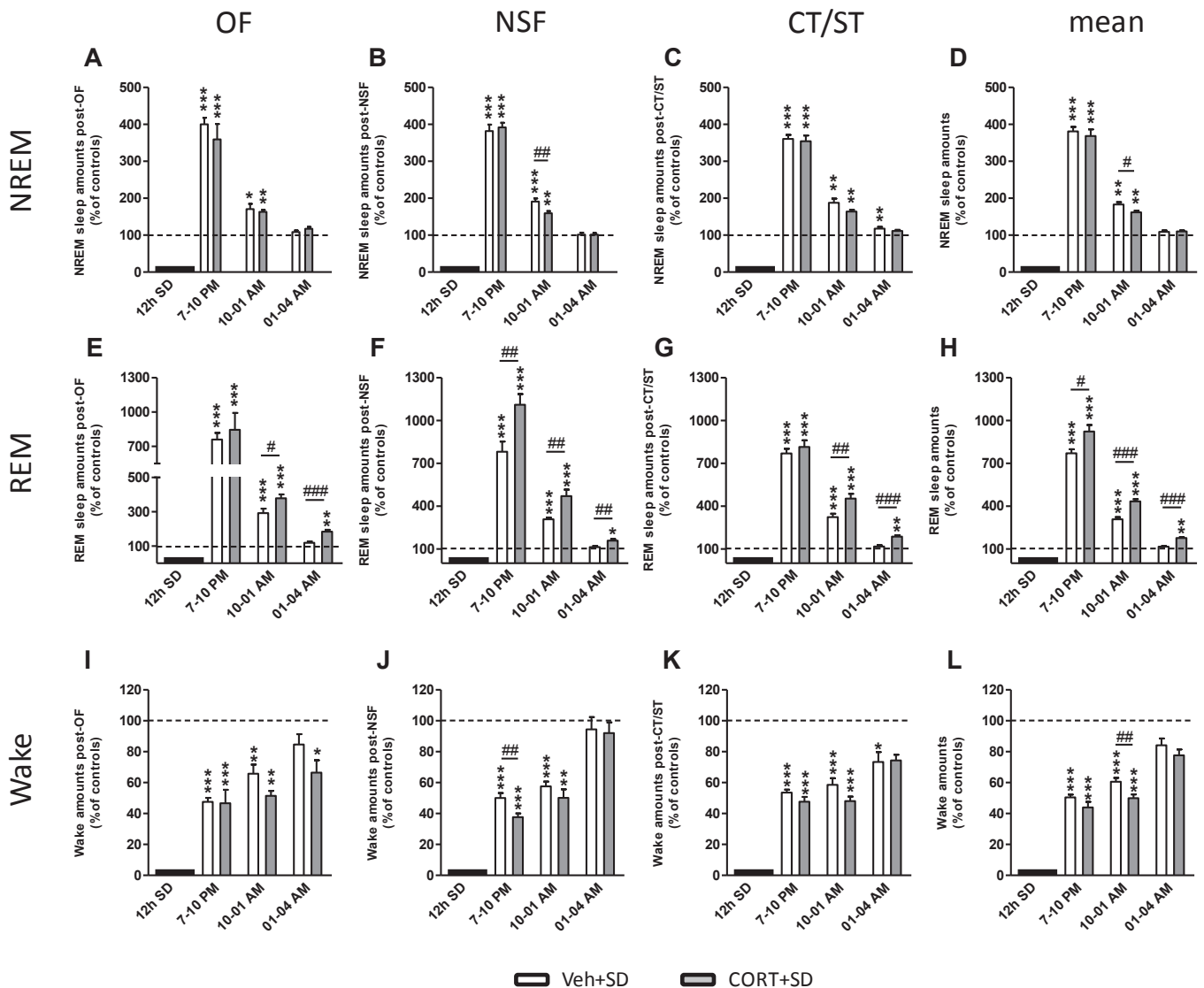


Figure 17 : Rebound de sommeil post-privation dans le modèle CORT.

A) Rebound de NREM post privation et open field. **B)** Rebound de NREM post privation et NSF. **C)** Rebound de NREM post privation et évaluation du pelage et splash test. **D)** Moyenne du rebound de NREM post privation. **E)** Rebound de REM post privation et open field. **F)** Rebound de REM post privation et NSF. **G)** Rebound de REM post privation et évaluation du pelage et splash test. **H)** Moyenne du rebound de REM post privation. **I)** Diminution d'éveil post privation et open field. **J)** Diminution d'éveil post privation et NSF. **K)** Diminution d'éveil post privation et évaluation du pelage et splash test. **L)** Moyenne de la diminution d'éveil post privation. * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$ et *** $p \leq 0.001$ comparé à la moyenne, normalisée à 100, des groupes contrôles en analyse de variance (ANOVA) suivi d'un test de Fisher post-hoc. # $p \leq 0.05$; ## $p \leq 0.01$ et ### $p \leq 0.001$ entre groupes privés de sommeil (vehicule *versus* CORT) en analyse de variance (ANOVA) suivi d'un test de Fisher post-hoc. OF : open field, NSF : novelty suppressed feeding, CT : Coat test, ST : splash test, SD : sleep deprivation. La barre noire représente la période de privation de sommeil avant chaque test comportemental et enregistrement de sommeil.

Commentaires :

Il existe un lien étroit entre l'état comportemental et l'activité des systèmes neuronaux centraux impliqués dans l'alternance veille/sommeil. La privation de sommeil a pour effet d'activer les systèmes neuronaux impliqués dans le maintien de l'éveil. Plusieurs études réalisées chez l'animal ont démontré des effets sur les systèmes sérotoninergique ([Grossman et al., 2000](#), [Zant et al., 2011](#)), dopaminergique ([Santos et al., 2008](#), [Zant et al., 2011](#)) et orexinergique ([Rao et al., 2007](#)). En effet, une privation de sommeil de 3h par la technique de gentle handling a induit la libération de sérotonine dans le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus chez le hamster mâle adulte ([Grossman et al., 2000](#)). Dans cette étude, le taux extracellulaire de sérotonine, au cours de la privation, a été augmenté de 170% et est revenu à un niveau de base dans l'heure suivant l'arrêt de la privation. Cette augmentation est équivalente à ce qui peut être observé suite à la stimulation électrique des noyaux du raphé (+160%) et suite à la micro-injection intra-raphé de l'antagoniste WAY100635 des récepteurs 5-HT_{1A} (+170%) ([Dudley et al., 1999](#)). Egalement, une période de 6h de privation de sommeil a induit, chez le rat mâle Wistar, une augmentation dans le cerveau antérieur des taux des métabolites de la sérotonine l'acide 5-hydroxyindoleacétique (5-HIAA) et de la dopamine l'acide 3,4-dihydroxyphenylacétique (DOPAC) et l'acide homovanillique (HVA) ([Zant et al., 2011](#)). Des résultats similaires d'augmentation des concentrations dopaminergiques furent observés chez l'Homme après une nuit de privation de sommeil ([Volkow et al., 2008](#)). Egalement, il a été montré qu'une privation de sommeil d'1h par gentle handling a été capable d'augmenter l'expression du c-fos dans la substance noire *pars compacta* (SNpc) de souris mâles C57BL6J sans augmenter la locomotion en open field ([Santos et al., 2008](#)). Ces résultats suggèrent l'activation dopaminergique précoce au déclenchement de l'activation motrice. Dans notre étude portant sur les effets de la privation de sommeil sur le phénotype d'anxiété/dépression, nous avons observé une augmentation du comportement locomoteur chez les souris CORT privées de sommeil (figure 16C). Ce résultat peut être le reflet de l'activation du système dopaminergique suite à la privation totale de sommeil réalisée. A l'inverse, il a été montré que la diminution des neurones dopaminergiques dans la SNpc et la VTA est corrélée à l'augmentation de la somnolence diurne ([Comella, 2006](#)). De manière intéressante, le modèle CORT présente l'équivalent humain d'une somnolence diurne avec une diminution du sommeil paradoxal, renforçant l'idée d'un déficit de la neurotransmission dopaminergique dans ce modèle. Egalement, il a été décrit l'implication du système dopaminergique lors du sommeil paradoxal ([Maloney et al., 2002](#), [Santos et al., 2008](#)). Ainsi, il serait intéressant de mesurer, par la technique de microdialyse intracérébrale, les taux de dopamine dans la VTA et/ou la SNpc des souris traitées à la corticostérone pour voir s'il existe un défaut de la neurotransmission dopaminergique qui serait responsable de la somnolence et de la diminution du sommeil paradoxal observées.

Nous avons mis en évidence que le phénotype d'anxiété/dépression, évalué dans le test neurogénèse-dépendant de l'hypophagie induite par la nouveauté (NSF), est corrigé par la privation de sommeil (figure 15D). Or, il a été montré qu'une privation par gentle handling de 12h en période lumineuse chez le rat adulte Wistar a été capable d'augmenter immédiatement les processus de prolifération et de survie cellulaire au sein du gyrus dentelé de l'hippocampe et de maintenir cette augmentation jusqu'à 30 jours post-privation ([Grassi Zucconi et al., 2006](#)). En revanche, aucun effet n'a été observé dans la zone sous-ventriculaire des ventricules latéraux indiquant un effet neurogénique localisé au niveau de l'hippocampe ([Grassi Zucconi et al., 2006](#)). Nos résultats indiquent qu'une privation aigüe de sommeil est capable de corriger le phénotype d'anxiété/dépression dans un test décrit pour être neurogénèse-dépendant ([David et al., 2009](#)). De manière intéressante, il a été montré qu'une privation de sommeil à court terme est capable d'augmenter le facteur neurotrophique BDNF ([Fujihara et al., 2003](#), [Hairston et al., 2004](#)) ainsi que la libération de sérotonine au sein de l'hippocampe ([Lopez-Rodriguez et al., 2003](#), [Penalva et al., 2003](#)). Ainsi, les effets de la privation de sommeil intégreraient le concept des théories monoaminergique et neurogénique de la dépression.

Il faut garder à l'esprit que la méthode de gentle handling utilisée peut générer un état de stress et l'activation de l'axe HPA. Cependant, certaines études ont démontré un effet limité de l'augmentation du taux de cortisolémie (guère plus élevé que le pic diurne quotidien) chez les animaux sujet à une privation de sommeil par gentle handling ([Meerlo et al., 2002](#), [Penalva et al., 2003](#), [Longordo et al., 2011](#), [Zant et al., 2011](#)).

Enfin, deux points méritent d'être discutés. Le premier concerne l'effet de l'enrichissement sur le processus de neurogénèse. En effet, au cours du protocole de privation de sommeil, des objets ont été introduits dans la cage de l'animal. Cependant, ces objets constituent une source d'enrichissement de l'environnement des animaux étudiés. Il a été démontré les effets neurogéniques d'un environnement enrichi, au même titre que l'activité physique et l'action d'antidéresseurs ([Kempermann et al., 1997](#), [van Praag et al., 1999](#), [Brown et al., 2003](#), [Bruehl-Jungerman et al., 2005](#)). Cependant, le protocole ayant été standardisé, les animaux non-traités à la CORT et privés de sommeil ont subi ce même enrichissement. Toutefois, l'étude neurogénique n'ayant pas été réalisée sur ces animaux nous ne pouvons conclure s'il s'agit d'un effet neurogénèse-dépendant induit par la privation de sommeil. Le second point concerne l'éventuelle influence d'une répétition de la privation de sommeil (habituation) vis-à-vis des tests comportementaux. La privation de sommeil ayant été effectuée à J1, J3 et J5 il est envisageable de penser que le comportement observé en NSF et en CT/ST résulte d'un effet cumulé des privations précédentes. Or, nous n'avons constaté aucun effet cumulatif de notre privation de sommeil en regard des résultats de rebond de sommeil (figure 17).

Discussion générale

Le premier objectif de ce travail de recherche a été de caractériser les troubles du sommeil, suspectés dans un modèle animal murin de la pathologie anxio/dépressive : le modèle CORT. Le second objectif a été d'entreprendre des stratégies pharmacologiques de correction de ces troubles du sommeil par des traitements antidépresseurs chroniques de classes pharmacologiques distinctes (fluoxétine et agomélatine) afin d'apprécier l'apport de chaque composante testée (sérotoninergique, mélatoninergique).

Ce travail s'inscrit dans la continuité des travaux réalisés au laboratoire, dont les objectifs sont de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques des troubles de l'humeur et des symptômes de comorbidité associés en précisant le phénotype comportemental pour mieux comprendre l'efficacité thérapeutique des antidépresseurs. Ces résultats démontrent l'existence de troubles du sommeil atypiques associés au phénotype d'anxiété/dépression dans le modèle CORT chez la souris et confirment que la correction de l'activité locomotrice circadienne par des traitements antidépresseurs est en lien avec la correction des troubles du sommeil.

Le premier point développé au travers de cette discussion générale portera sur la modélisation animale des troubles du sommeil associés à la pathologie anxio/dépressive. Si nombreux sont les modèles animaux montrant des modifications de l'humeur/comportement au sein desquels l'investigation du sommeil a été entreprise (tableau 5, chapitre 3), très peu d'études ont cherché à décrire les conséquences sur le sommeil d'une dérégulation de l'axe HPA lors d'une administration chronique de corticostérone. Nous tenterons de répondre aux questions suivantes : **Le modèle CORT est-il capable d'induire certains symptômes de la pathologie (comorbidité de l'anxiété/dépression), en l'occurrence des troubles du sommeil comparables à ceux observés chez l'Homme ? Constitue-t-il un bon modèle d'étude des troubles du sommeil en lien avec l'axe du stress et l'anxiété/dépression ? Les limites du modèle et de l'administration systémique de corticostérone seront discutées pour l'identification des mécanismes sous-jacents.** Les différentes théories de la dépression seront reprises afin d'apporter des éléments de réponse à nos observations.

Puis, par le mécanisme d'action des antidépresseurs testés, nous nous sommes intéressés au système sérotoninergique central impliqué dans la théorie monaminergique de la dépression et dans la régulation veille/sommeil. Nous avons également testé l'apport du système mélatoninergique impliqué dans le mécanisme d'action de l'agomélatine, qui joue un rôle dans la resynchronisation des rythmes circadiens. **Ainsi, nous discuterons dans un second temps l'intérêt des antidépresseurs inhibiteurs de recapture sélectifs de la sérotonine et l'apport de la composante mélatoninergique dans le cas d'un profil atypique de troubles du sommeil. Ainsi, nous répondrons à la question de la prédictivité du modèle CORT, c'est-à-dire la similitude d'efficacité des traitements entre la clinique et la pré-clinique dans le but d'une approche translationnelle.**

Enfin quelques perspectives propres au profil atypique des troubles du sommeil de ce modèle animal de la pathologie dépressive seront proposées.

A. Modélisation animale des troubles du sommeil : résumé des principaux résultats obtenus

Les troubles du sommeil et la dépression sont intrinsèquement liés tant du point de vue de la symptomatologie clinique que des bases neurobiologiques. Le manque de données sur l'association de ces troubles dans un contexte de dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien par l'administration chronique de corticostérone chez la souris, nous a amené à caractériser les troubles du sommeil suspectés dans un modèle animal d'anxiété/dépression, le modèle CORT. Les résultats, rassemblés dans l'article 1, décrivent pour la première fois l'effet d'une administration chronique de corticostérone sur l'architecture veille/sommeil dans ce modèle. Ainsi, nous avons mis en évidence qu'une hypersomnie avec augmentation de sommeil lent, associée à une diminution de sommeil paradoxal et à une fragmentation des états de veille et de sommeil, apparaît précocément et coexiste avec le phénotype d'anxiété/dépression chez la souris. De manière intéressante, nous avons établi des corrélations rapprochant le phénotype d'anxiété à la diminution du sommeil paradoxal et le phénotype d'anxiété/dépression à l'augmentation de sommeil lent. Nos données (résultats complémentaires) indiquent également que les troubles du sommeil disparaissent dès deux semaines d'arrêt de l'administration de corticostérone, démontrant ainsi l'état réversible de ces effets suite à un stress chronique dans notre modèle.

Nous avons également cherché à corriger ces troubles du sommeil atypiques par l'administration chronique d'antidépresseurs classique (fluoxétine) et innovant (agomélatine). Ces résultats, rassemblés au sein de l'article 2, indiquent que les deux antidépresseurs testés ont généré un effet éveillant, et ont corrigé l'augmentation de sommeil lent et stabilisé les états de veille et de sommeil. Cependant, seule l'agomélatine a révélé un effet préventif vis-à-vis de la diminution de sommeil paradoxal.

Enfin, nous avons testé l'influence de la privation de sommeil sur le comportement anxio/dépressif et évalué son impact sur le processus homéostatique du sommeil de notre modèle en évaluant le phénomène de rebond post-privation (résultats complémentaires). Nos résultats indiquent un effet bénéfique de la privation de sommeil sur le phénotype d'anxiété [test de l'open field (OF)], sur le phénotype anxio/dépressif [test du novelty suppressed feeding (NSF)] et sur le phénotype dépressif [test de l'état du pelage (CT)] chez la souris. Nous avons également observé que le rebond de NREM est similaire entre les souris véhicules et les souris CORT. En revanche, le rebond de REM, plus important chez les souris CORT suite au test de l'hypophagie induite par la nouveauté (NSF),

s'atténue plus vite et la quantité de REM revient plus vite à celle observée chez les groupes contrôles suite à ce test. L'ensemble des résultats obtenus est résumé au sein du tableau 10 ci-après.

Paramètres sommeil → Condition	Temps total de sommeil	Eveil		Sommeil lent		Sommeil paradoxal		comportement	Auteurs
		durée	épisodes	durée	épisodes	durée	épisodes		
CORT	↑	↓	↑	↑	↑	↓	↑ (obscurité) ↓ (luminosité)	Anxio/dépressif	Le Dantec et al., 2014 David et al., 2009
CORT-FLX	↓	↑	↑	↓	↓	↓	↓	Anxiolytique/ antidépresseur	Le Dantec et al. (soumis) David et al., 2009 Rainer et al., 2011
CORT-AGO	↓	↑	↓	↓	↓	↓ (obscurité) ↑ (luminosité)	↓	Anxiolytique/ antidépresseur	Le Dantec et al. (soumis) Rainer et al., 2011
CORT-PRIVATION	↑	↓	↓	↑	↑	↑	↑	Anxiolytique/ antidépresseur	Le Dantec et al. (en préparation)

Tableau 10 : Principaux résultats concernant le sommeil dans le modèle CORT.

Flèches vertes : effets bénéfiques, flèches rouges : absence d'effet ou effet de la corticostérone accentué, flèches oranges : supériorité de l'agomélatine sur la fluoxétine. CORT : corticostérone, FLX : fluoxétine, AGO : agomélatine, PRIVATION : privation de sommeil.

Ces résultats renforcent la validité phénoménologique du modèle CORT puisqu'il exprime une comorbidité retrouvée précocement dans la dépression clinique (tableau 8, résultats complémentaires). La comorbidité des troubles du sommeil dans la dépression est habituellement marquée d'une diminution de sommeil lent, d'une augmentation de sommeil paradoxal et d'une fragmentation du sommeil, tant chez l'Homme qu'au sein de la plupart des modèles animaux de la pathologie. La description du sommeil du modèle CORT enrichit la classification actuelle en modélisant l'hypersomnie présente chez près de 20% des sujets dépressifs ([Riemann et al., 2001](#), [Kaplan and Harvey, 2009](#)) et jusqu'alors peu modélisée dans les modèles animaux. Si à ce jour, de nombreux modèles d'anxiété/dépression reposant sur différentes procédures ont été développés et au sein desquels l'investigation des troubles du sommeil a été réalisée, une seule étude rapportant les effets sur le sommeil d'une injection aigüe sous-cutanée de corticostérone (0,2 mg/kg) chez le rat ([Vazquez-Palacios and Velazquez-Moctezuma, 2000](#)) coïncide avec nos observations. Ainsi, selon la théorie neuroendocrinienne de la dépression, il paraît étonnant que peu d'études ont été entreprises pour caractériser le sommeil lors d'une dérégulation chronique de l'axe du stress. En ce sens, ces travaux viennent compléter la compréhension des effets sur le sommeil d'une dérégulation chronique de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Ainsi, nous proposons un modèle animal pour l'étude des troubles atypiques du sommeil en relation avec le phénotype d'anxiété/dépression.

1. Apport, comparaison et limites du modèles CORT chez la souris

Il existe des symptômes hétérogènes au sein des pathologies dépressives. Il est ainsi difficile qu'un modèle animal puisse précisément reproduire l'ensemble de la complexité des phénotypes constitutifs de l'anxiété/dépression chez l'Homme. Comme tout modèle animal, le modèle CORT présente des avantages et des inconvénients. De manière similaire à d'autres procédures, le modèle CORT ne constitue pas un modèle réaliste des événements stressants de la vie quotidienne. En effet, il est difficile de reproduire l'expérience humaine chez l'animal même si le modèle de stress chronique modéré imprédictible semble être le plus pertinent car plus proche de la diversité d'événements stressants qu'un être humain peut subir au cours de sa vie.

Comparé aux manipulations environnementales stressantes (résignation apprise, stress modéré imprédictible, défaite sociale) marquées de variabilités protocolaires et de difficultés de réplication entre laboratoires ([Matthews et al., 1995](#), [Forbes et al., 1996](#), [Vollmayr and Henn, 2001](#), [Willner, 2005](#)), le modèle CORT présente l'avantage d'être robuste et facilement reproductible sans menace excessive pour la santé de l'animal. En effet, la modélisation par administration chronique (4 semaines) de corticostérone dans l'eau de boisson utilise une faible dose, non immuno-suppressive ni anti-inflammatoire chez la souris (35 µg/ml équivalent à environ 5-7 mg/j), suffisante pour induire un état anxio/dépressif persistant, tant qu'il y a consommation de glucocorticoïdes. L'administration *per os* permet d'éviter l'influence du stress telle que celle générée par la contention lors d'injections. En effet, l'injection de solution saline a montré l'induction d'un remodelage dendritique au même titre que la corticostérone ([Seib and Wellman, 2003](#)). Ces injections de solution saline favorisent également la libération de 5-HT dans les noyaux du raphé et dans les régions riches en terminaisons neuronales sérotoninergiques ([Adell et al., 1997](#), [Bortolozzi et al., 2004](#)). Cependant, dans nos conditions expérimentales, le phénotype des animaux dépend de la prise de boisson durant leur période d'activité (cycle jour/nuit non inversé). Les rongeurs disposant d'un état d'activité/repos polyphasique et par conséquent buvant de manière discontinue au cours du temps, les effets comportementaux, dont ceux de sommeil, peuvent dépendre des fluctuations des concentrations en glucocorticoïdes circulants des animaux. En effet, une des limites du modèle est l'incapacité de contrôler le volume ingéré (3-4 ml/j) et l'heure d'assimilation. Ceci peut, en outre, participer à la variabilité inter-individuelle du modèle à l'inverse d'un strict contrôle par injections à intervalles réguliers. Toutefois, il a été démontré des effets métaboliques à long terme d'une assimilation de corticostérone par voie orale ([Cassano et al., 2012](#)) dont la demi-vie chez le rat est de 120 minutes ([Hanafusa et al., 2002](#)). Ainsi, le modèle CORT permet de rechercher les effets directs de la corticostérone sur le comportement anxio/dépressif, les facteurs neurotrophiques, la neurogénèse hippocampique adulte et les comorbidités associées à la dépression ([Hache et al., 2012](#), [Darcet et al., 2014](#), [Le Dantec et al., 2014](#)) en palliant l'influence de l'habituation aux injections et des facteurs

psychosociaux. Une des conséquences de l'administration chronique de corticostérone est la diminution de fonctionnalité de l'axe HPA (atrophie des glandes surrénales) qui peut être médiée par des changements centraux (par exemple au niveau des cellules des noyaux PVN de l'hypothalamus qui sécrètent le CRH ou des cellules pituitaires adrénocorticotropes qui sécrètent l'ACTH) ou par des altérations structurelles et fonctionnelles des glandes surrénales (Cassano et al., 2012). Cependant, il a été montré qu'une augmentation de cortisol chez l'Homme peut résulter d'une augmentation de la sensibilité des surrénales à l'ACTH, sans augmentation de la CRH (Young et al., 2004b).

Comme nous l'avons décrit, l'administration chronique de corticostérone induit des troubles du sommeil coexprimés avec le phénotype anxio/dépressif chez la souris (article 1). L'établissement de corrélations entre les troubles du sommeil et le comportement anxio/dépressif, ajouté au fait que les troubles du sommeil apparaissent précocément au phénotype anxio/dépressif et disparaissent suite à l'arrêt de l'administration de corticostérone, renforce la validité phénoménologique du modèle CORT. En effet, la description du sommeil du modèle CORT se rapproche d'un sous-type dépressif observé chez l'Homme : des patients dépressifs atypiques présentent une diminution de l'activité de l'axe HPA, de la sécrétion de CRH et une hypoactivité des systèmes de l'éveil, engendrant une hypersomnie (Antonijevic, 2008).

L'administration systémique de CORT induit également certaines modifications telles qu'une hyperphagie, une augmentation de la prise de boisson, une prise de poids, une augmentation de l'adiposité, des taux de triglycérides, une diminution des réponses immunitaires à fortes doses et de la locomotion en environnement familier ainsi qu'une atrophie surrénalienne, rénale et thymique (Dhabhar, 2003, David et al., 2009, Karatsoreos et al., 2010, Rainer et al., 2011). Cependant, le mode d'administration ainsi que la distribution des récepteurs aux glucocorticoïdes rendent difficile dans l'identification d'un mécanisme physiopathologique précis responsable de ces troubles du sommeil. En ce sens, il reste à ce jour de nombreuses données à compléter pour la compréhension du modèle par l'évaluation neurochimique de différents neurotransmetteurs (orexine, dopamine, sérotonine) par la technique de microdialyse intracérébrale.

L'induction du phénotype anxio/dépressif chez des animaux initialement naïfs permet de réaliser plusieurs tests comportementaux en conditions basales, puis pathologiques chez les mêmes animaux (chaque animal étant son propre contrôle) et de tester la correction phénotypique par des traitements antidépresseurs chroniques. Une telle optimisation permet de minimiser le nombre d'animaux à l'étude au sein d'un même projet. De manière intéressante, le modèle CORT est sensible, tant sur le plan comportemental que moléculaire, aux antidépresseurs disponibles et efficaces chez l'Homme et permet non seulement de renforcer le caractère prédictif de notre modèle mais également d'étayer les mécanismes d'action mis en jeu lors de la rectification des dysfonctions cellulaires et comportementales. En effet, l'administration chronique d'antidépresseurs rectifie les altérations moléculaires relatives à la neurogénèse (Nibuya et al., 1996) et le comportement

d'anxiété/dépression dans divers paradigmes ([David et al., 2009](#), [Rainer et al., 2011](#)). Nous avons également mis en évidence la capacité de correction des troubles du sommeil par des traitements chroniques d'antidépresseurs classiques et innovants (article 2). Ces données renforcent la prédictivité de ce modèle vis-à-vis des symptômes de comorbidité. Cependant, l'identification d'une cible neuronale, d'une voie de signalisation moléculaire reste en suspens.

2. Compréhension des modifications veille/sommeil

Les différentes hypothèses neurobiologiques de la dépression contribuent à apporter des éléments de compréhension sur l'existence d'une altération de l'architecture veille/sommeil concomitante au phénotype anxio/dépressif.

a) Implication des systèmes monoaminergiques

Les systèmes monoaminergiques se projettent sur des structures cérébrales impliquées dans le contrôle des émotions (cortex préfrontal, amygdale, hippocampe) et dans la régulation des états de veille et de sommeil. D'autres systèmes tels que les systèmes orexinergique et à mélanocortine partagent cette caractéristique en étant impliqués dans la réponse au stress ([Ida et al., 2000](#), [Furlong et al., 2009](#)), l'anxiété/dépression ([Borowsky et al., 2002](#), [Chaki et al., 2005](#), [Smith et al., 2006](#), [Garcia-Fuster et al., 2012](#)) et le sommeil ([Chemelli et al., 1999](#), [Verret et al., 2003](#), [Lagos et al., 2009](#), [Tortorello et al., 2009](#)). La plupart de ces systèmes sont sensibles, directement ou indirectement, aux variations des concentrations en glucocorticoïdes circulants. Dans le modèle CORT, la dérégulation de ces systèmes, contribuent inéluctablement à l'établissement de troubles de l'humeur et du sommeil.

Dans un contexte d'hypersomnie avec augmentation de sommeil lent, un déficit de sommeil paradoxal et une instabilité veille/sommeil, il peut s'agir d'une défaillance unique ou simultanée des systèmes de l'éveil et/ou d'une suractivation des systèmes GABAergique de la VLPO responsables de la genèse du sommeil lent, conjointement à un défaut des systèmes inducteurs du sommeil paradoxal (GABA, MCH, Glutamate).

Des études pharmacologiques utilisant des agonistes des récepteurs de la sérotonine ont démontré que la plupart des récepteurs 5-HT identifiés à ce jour ont un effet éveillant et inhibiteur du sommeil paradoxal ([Ursin, 2002](#)). D'autre part, l'injection de la neurotoxine noradrénergique DSP-4 induit chez le rat une diminution de l'éveil ([Gonzalez et al., 1998](#), [Gonzalez and Aston-Jones, 2006](#), [Saponjic et al., 2007](#)), une augmentation ([Gonzalez and Aston-Jones, 2006](#), [Saponjic et al., 2007](#)) du sommeil lent et une diminution du sommeil paradoxal ([Gonzalez et al., 1998](#), [Gonzalez and Aston-Jones, 2006](#)). La micro-injection de clonidine, agoniste des récepteurs adrénergiques α_2 , diminue également l'activité noradrénergique ce qui conduit à une diminution de l'éveil, une induction de

sommeil lent sans modification du sommeil paradoxal (De Sarro et al., 1987, Berridge et al., 1993, Sakai and Crochet, 2004). De plus, l'injection de neurotoxine dopaminergique 6-OH-DA chez le rat augmente la quantité de sommeil (Cerbone and Sadile, 1994). Chez l'Homme, l'atteinte du système dopaminergique dans le cas de maladie de Parkinson modifie souvent l'éveil (sommolence) au cours de la journée. Par ailleurs, l'activation spécifique par optogénétique des neurones histaminergiques du TMN a pour conséquence le relargage d'histamine qui désinhibe le TMN lui-même et inhibe l'activité des neurones facilitateurs du sommeil de la VLPO (Williams et al., 2014).

Cependant, il est impossible de conclure à notre niveau sur la dérégulation d'un ou de plusieurs systèmes de neurotransmetteurs en particulier, quand bien même les résultats concernant le sommeil des souris orexine^{-/-} (Chemelli et al., 1999) et Ox2R^{-/-} (Willie et al., 2003) semblent proches de nos observations et en sachant que les stratégies pharmacologiques ciblant les systèmes noradrénergiques, dopaminergiques ou histaminergiques constituent des pistes intéressantes. Cependant, nous ne disposons pas d'arguments directs pour confirmer ces hypothèses. Il est peu probable que le phénotype sommeil décrit ici dans le modèle CORT soit lié à la dérégulation d'une unique région cérébrale, d'un unique système ou d'un unique récepteur. L'étude de l'altération des composants de l'axe HPA peut cependant ajouter certains éléments de réponse.

b) Dysfonctions de l'axe HPA et troubles du sommeil

L'anxiété/dépression est caractérisée, chez la majorité des patients, par une hyperactivité de l'axe HPA due à une résistance du rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes (Mizoguchi et al., 2001, Mizoguchi et al., 2003). Cependant, de faibles doses en glucocorticoïdes présentent différents effets sur l'architecture du sommeil, directement dépendant du sous-type de récepteur des glucocorticoïdes considéré (Born et al., 1991, Trapp et al., 1994). Ainsi, les glucocorticoïdes (1 mg de dexaméthasone, 100 mg d'hydrocortisone) augmentent le sommeil lent (NREM) *via* un mécanisme dépendant des récepteurs aux minéralocorticoïdes et diminuent le sommeil paradoxal par un mécanisme dépendant des récepteurs aux glucocorticoïdes (Fehm et al., 1986, Born et al., 1989). Chez l'Homme, l'administration orale deux fois par jour d'hydrocortisone (20 mg) diminue le sommeil paradoxal (Young et al., 1994). Les récepteurs aux glucocorticoïdes, contrôlent également l'expression de gènes de l'horloge exprimant des éléments de réponse positifs (GRE) ou négatifs (nGRE) aux glucocorticoïdes (So et al., 2009, Surjit et al., 2011). Cependant, les récepteurs MRs et GRs n'ont pas été retrouvés dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus chez le rat (Ahima and Harlan, 1990, Ahima et al., 1991). Ainsi, les effets de la corticostérone sur le sommeil seraient médiés indirectement dans les SCN par des projections de populations de neurones contrôlant l'éveil/le sommeil et exprimant les GRs et MRs, tel que le système sérotoninergique (Jacobson, 2005, Kolber et al., 2008, Berardelli et al., 2013, Dickmeis et al., 2013). En effet, la transcription circadienne de l'enzyme de l'étape limitante de la synthèse de la sérotonine, la

tryptophane hydroxylase-2 (Tph2) cérébrale, dépend des glucocorticoïdes dans le noyau du raphé de rats ([Malek et al., 2007](#)).

Des observations faites sur le sommeil dans notre modèle d'étude plaident en faveur d'une hypoactivité de l'axe HPA. En effet, il a été montré que le cortisol chez l'Homme facilite l'initiation et le maintien du sommeil paradoxal ([Garcia-Borreguero et al., 2000](#)), stade de sommeil diminué dans notre modèle. De plus, suite à un processus adaptatif lié à l'hypoactivité de l'axe HPA ([Chikanza et al., 2000](#)), on observe une activation des neurones à CRH de l'hypothalamus ([Chrousos, 2000](#)) dont les fonctions dans la régulation du sommeil ([Steiger, 2002](#)) ainsi que les effets sur le sommeil de ses différents sous-types de récepteurs sont connus. L'activation des récepteurs du CRH de type I diminue le sommeil paradoxal tandis que celle de type II l'augmente ([Romanowski et al., 2010](#)). Ainsi, on pourrait s'attendre à une hypersensibilité des récepteurs du CRH de type I et/ou une désensibilisation des récepteurs du CRH de type II dans le modèle CORT. Il serait alors intéressant de confirmer l'hypoactivité de l'axe HPA suite au traitement chronique de corticostérone en réalisant un test à la dexaméthasone suivi d'une injection de CRH afin de confirmer la fonctionnalité de l'axe HPA dans nos conditions. Des résultats préliminaires obtenus au laboratoire et à ce jour non publiés, ont révélé une cortisolémie inférieure chez les souris CORT comparé aux souris contrôles.

Du point de vue du phénotype sommeil, nos résultats sont en accord avec ceux observés chez le rat dans le modèle de défaite sociale ([Meerlo et al., 2001a](#), [Kinn et al., 2008](#)) ou lors de sélections d'élevages réactifs au stress et présentant un phénotype anxieux ([Lancel et al., 2002](#)). Ces résultats confirment que le stress et les altérations de l'humeur, consécutives à la dérégulation de l'axe HPA, représentent un facteur commun dans la mise en place des troubles du sommeil. L'étude comparative des modèles animaux de la dépression et les méthodes d'induction reposant sur le stress suggèrent que l'axe HPA est impliqué dans différents types de troubles du sommeil. Ceux-ci peuvent varier selon la procédure utilisée, la concentration en glucocorticoïdes circulants et le type de récepteurs des glucocorticoïdes considérés. Ainsi, il apparaît que certains symptômes atypiques de la dépression soient corrélés avec ces variations d'activité de l'axe HPA ce qui amène à étudier préférentiellement les troubles atypiques du sommeil en lien avec un stress chronique. Par ailleurs, la régulation de l'activité de cet axe semble être un pré-requis pour l'amélioration clinique des symptômes anxio/dépressifs. Cependant, il est nécessaire d'étayer cette remarque pour préciser si la régulation de cet axe restaure précocement les altérations du sommeil dans ce contexte pathologique.

Nous proposons ci-après (figure 18) un schéma récapitulatif des différentes interactions identifiées à ce jour entre l'axe HPA et le sommeil. Les modifications de sommeil observées après un traitement chronique de corticostérone sont représentées par les flèches vertes. Les principaux centres régulateurs de la veille et du sommeil sont encadrés en pointillés bleus.

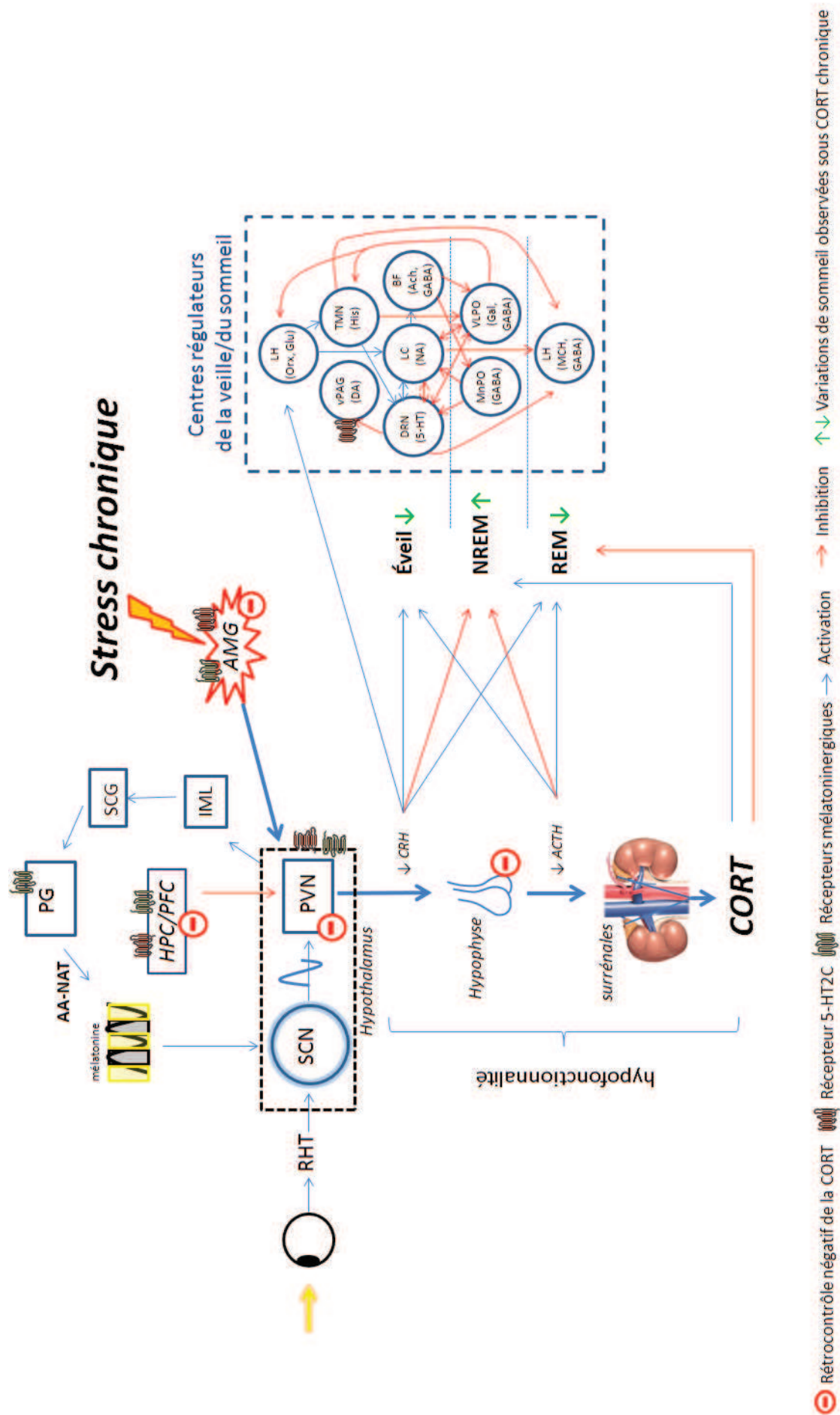


Figure 18 : Représentation des interactions entre l'axe HPA et le sommeil. RHT : tractus rétino-hypothalamique ; SCN : noyaux supra-chiasmatiques de l'hypothalamus ; AMG : amygdale ; PVN : noyau paraventriculaire de l'hypothalamus ; IML : zone intermédiaire latérale ; SCG : ganglions cervicaux supérieurs ; PG : glande pinéale ; CRH : corticotropin-releasing hormone ; ACTH : hormone adrénocorticotrope ; CORT : cortisol/corticostérone ; NREM : Non-rapid eye movement sleep ou sommeil lent ; REM : Rapid eye movement sleep ou sommeil paradoxal ; LH : hypothalamus latéral ; Orx : orexine ; Glu : glutamate ; MCH : mélanocortine ; GABA : acide γ-aminobutyrique ; VPA : aire périaqueducule ventrale ; DA : dopamine ; TMN : noyau tubéro-mammillaire ; His : histamine ; DRN : noyau du raphé dorsal ; 5-HT : sérotonine ; LC : locus coeruleus ; NA : noradrénaline ; MNP : aire préoptique médiane ; VLPO : aire préoptique ventrolatérale ; Gal : galanine.

c) Sommeil et altération de la plasticité cérébrale

Des modifications structurales liées à la plasticité neuronale du système limbique (hippocampe, amygdale) et du cerveau antérieur (cortex préfrontal), ont été rapportées dans des études post-mortem réalisées chez des sujets dépressifs (Drevets, 2000, 2001, Jaracz, 2008). Ces régions cérébrales activent (amygdale) ou inhibent (hippocampe, cortex préfrontal) l'axe HPA et sont sensibles aux glucocorticoïdes (Jacobson and Sapolsky, 1991, Feldman et al., 1995, Herman and Cullinan, 1997). Il en résulte qu'une dérégulation de l'axe HPA et de la sécrétion de glucocorticoïdes induit une atrophie de l'hippocampe et du cortex préfrontal et une hypertrophie amygdalienne telle qu'observée chez des patients dépressifs (Sheline et al., 1999, Sheline et al., 2003, Lorenzetti et al., 2009). Ces variations de volume sont corrélées aux variations de dendritogénèse induites par la CORT (Watanabe et al., 1992, Magarinos et al., 1998, Magarinos et al., 1999, Seib and Wellman, 2003, Mitra and Sapolsky, 2008). Bien que ces effets soient réversibles à l'arrêt du stress pharmacologique (McEwen, 1999, McEwen and Olie, 2005, Pittenger and Duman, 2008, Sterner and Kalynchuk, 2010), une période d'administration prolongée ou une dose de glucocorticoïdes suffisamment importante peut induire une diminution des processus de prolifération et de survie cellulaire voire même induire la mort cellulaire dans l'hippocampe adulte (Malberg et al., 2000, Wong and Herbert, 2006, David et al., 2009). Il est ainsi probable que de telles modifications morphologiques et cellulaires modulent le rôle de l'hippocampe, structure « carrefour », dans les fonctions du sommeil, d'apprentissage et de mémorisation (Hairston et al., 2005) en modifiant le renforcement de la plasticité synaptique. Il est à noter que les études liant troubles du sommeil, neurogénèse hippocampique et déficits cognitifs sont encore à leurs balbutiements, même si certaines ont rapporté les effets neurogéniques d'une fragmentation ou d'une privation de sommeil. Ainsi, une privation ou une fragmentation chronique de sommeil diminue la neurogénèse adulte dans le gyrus dentelé de l'hippocampe (Lucassen et al., 2010, Sportiche et al., 2010) ainsi que les processus de prolifération et de survie cellulaire chez le rat (Meerlo et al., 2009). Ces observations ont été reliées à la diminution ou la privation de sommeil paradoxal (Guzman-Marin et al., 2008, Meerlo et al., 2009). S'il ne faut pas exclure le rôle du stress et des glucocorticoïdes sur la neurogénèse suite à une privation/fragmentation chronique de sommeil (Mirescu et al., 2006) certaines études ont cependant démontré une diminution de volume et de la neurogénèse hippocampique suite à une privation de sommeil indépendamment de ces hormones (Novati et al., 2011). Ces observations pourraient en partie expliquer les effets bénéfiques rapides de la privation de sommeil sur le comportement anxio/dépressif observé dans le modèle CORT. Ces effets résulteraient d'une potentialisation multiple et transitoire des systèmes neuronaux communs dans la régulation de l'humeur et du sommeil plutôt que dans la correction des déficits neurogéniques dus à la CORT.

Cependant, une altération du sommeil ou sa privation diminue l'expression du facteur neurotrophique BDNF (Sahu et al., 2013) au même titre qu'un stress chronique (Gronli et al., 2006, Yi et al., 2013). En effet, le stress diminue l'activité du facteur transcriptionnel hippocampique CREB régulateur du facteur de croissance BDNF (Smith et al., 1995, Schaaf et al., 1997, Schaaf et al., 1998, Prickaerts et al., 2006). De tels résultats ont été observés suite à l'administration de corticostérone chez le rongeur (Gourley et al., 2008a). Également, l'expression du récepteur trkB du BDNF est diminué dans le gyrus dentelé de l'hippocampe et sa phosphorylation est atténuée suite à l'exposition à la CORT (Gourley et al., 2008b). Toutefois, certaines études semblent contredire l'effet du stress sur l'expression hippocampique de l'ARNm et de la protéine BDNF au sein de l'hippocampe suite à une procédure d'UCMS chez le rat (Allaman et al., 2008, Lucca et al., 2008). Des souris hétérozygotes délétées de ce facteur neurotrophique présentent un phénotype dépressif (Sakata et al., 2013) et une réponse aux antidépresseurs amoindrie (Ibarguen-Vargas et al., 2009). De manière intéressante, la fluoxétine et l'agomélatine ont un effet pro-neurogénique par l'augmentation d'expression du BDNF et génèrent un effet anxiolytique/antidépresseur (Liu et al., 2013, Gumuslu et al., 2014). La surexpression du BDNF astrocytaire dans l'hippocampe de souris adultes induit également un effet de type anxiolytique/antidépresseur pouvant potentialiser les effets de la fluoxétine (Quesseveur et al., 2013). D'autre part, des études ont montré que le BDNF participe à la régulation homéostatique du sommeil puisqu'il est surexprimé dans le cerveau d'animaux éveillés ou privés de sommeil (Cirelli and Tononi, 2000, Faraguna et al., 2008, Guindalini et al., 2009). En effet, la synthèse de BDNF augmente au cours de l'activation neuronale (Zafra et al., 1990). Ceci suppose un bénéfice de la privation de sommeil sur la modulation d'expression de facteurs neurotrophiques nécessaires à l'effet anxiolytique/antidépresseur. Les astrocytes régulent également les réponses cellulaires secondaires à la privation de sommeil. En effet, l'éveil, la fragmentation ou la privation de sommeil renforcent l'activité métabolique des neurones et sont corrélés avec les concentrations astrocytaires d'adénosine. Les récepteurs A1 de l'adénosine sont exprimés dans le cortex, le thalamus et l'hippocampe chez le rat (Swanson et al., 1995, Ochiishi et al., 1999) et les récepteurs de type A2 sont retrouvés dans le striatum où ils co-localisent avec les récepteurs dopaminergiques D2 dans le noyau accumbens (Moreau and Huber, 1999, El Yacoubi et al., 2001). La signalisation des récepteurs A1 de l'adénosine semble être impliquée dans la modulation du processus homéostatique du sommeil car elle augmente le pourcentage d'ondes delta en NREM (Basheer et al., 2004). De plus, l'adénosine semble être aussi impliquée dans la diminution de l'éveil et l'augmentation de sommeil lent grâce aux récepteurs A1 exprimés au sein des neurones hypocrétergiques (McKenna et al., 2007). Elle semble également être impliquée dans la médiation de l'effet antidépresseur de la privation de sommeil (Hines et al., 2013). En effet, l'adénosine augmente la plasticité synaptique en augmentant le facteur neurotrophique Neuronal Growth Factor (NGF) et la protéine S100 β (van Calker and Biber, 2005). De plus, de fortes concentrations en adénosine activent la voie de

signalisation p38 MAP kinase – PKC médiée par les récepteurs A2 et augmentent la production d'IL-6. La particularité de cette cytokine est qu'elle est capable d'augmenter, au même titre que des traitements par électroconvulsivothérapie ou médicamenteux (carbamazépine), l'expression des récepteurs de l'adénosine de type A1 malgré l'augmentation des concentrations en adénosine, renforçant ainsi les effets médiés par les récepteurs A1. Grâce aux récepteurs de type A2A exprimés sur les neurones MCH et GABAergiques, l'adénosine favorise également le sommeil en augmentant l'activité à ondes lentes. Ces données évoquent la possibilité d'un contrôle glial du sommeil et des effets antidépresseurs de la privation de sommeil.

B. Intérêt des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et apport de la composante mélatoninergique dans la correction des troubles du sommeil atypiques dans l'anxiété/dépression

Un certain nombre d'arguments anatomiques, physiopathologiques et neurochimiques plaident en faveur d'un fort lien entre troubles du sommeil et pathologie anxio/dépressive. Les effets des antidépresseurs sur le sommeil sont pour la plupart connus. Les tableaux 6 et 7 (chapitre 3) dressent un résumé de l'effet de différentes classes d'antidépresseurs sur le sommeil dans la dépression. Il est à noter que si la littérature semble assez univoque concernant l'effet des ISRS sur le sommeil, elle est bien moins étendue concernant les effets de l'agomélatine notamment dans un contexte pathologique. Nous faisons ici état des effets sur l'architecture veille/sommeil du modèle CORT de deux antidépresseurs : un inhibiteur du transporteur de recapture de la sérotonine SERT (fluoxétine) et un nouvel agent pharmacologique indiqué dans le traitement de la dépression majeure avec présence de désynchronisation des rythmes veille/sommeil (agomélatine). Ces deux approches ont pour but de répondre à plusieurs questions :

- La symptomatologie des troubles du sommeil est-elle dépendante de l'activité du SERT ?
- Une molécule au mécanisme d'action distinct de celui des ISRS peut-elle être bénéfique ?
- Quel est l'apport de la composante mélatoninergique dans un contexte de troubles du sommeil atypique ?
- Quel est le point commun de ces deux traitements antidépresseurs ?

1. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et sommeil

Les résultats concernant le sommeil obtenus sous fluoxétine sont en phase avec les effets connus des ISRS sur le sommeil. En ce sens, ils diminuent l'efficacité du sommeil, augmentent l'éveil et diminuent le sommeil paradoxal (Gursky and Krahn, 2000, Winokur et al., 2001, Antai-Otong, 2004, Argyropoulos and Wilson, 2005, Tsuno et al., 2005, DeMartinis and Winokur, 2007, Steiger and Kimura, 2010). De tels effets ont été aussi rapportés suite à l'administration chronique d'escitalopram chez le rat en augmentant la durée et le nombre d'épisodes d'éveil tout en diminuant le sommeil paradoxal (Kostyalik et al., 2014). Ces effets ont été reliés aux récepteurs post-synaptiques sérotoninergiques 5-HT_{1A} puisque l'administration d'agonistes de ce sous-type de récepteurs induit un effet éveillant (Monti and Jantos, 1992). De plus, l'inhibition du sommeil paradoxal induit par l'escitalopram, l'ISRS le plus sélectif (Owens et al., 2001), a été antagonisé par une approche génétique ciblant le récepteur 5-HT_{1A} chez la souris ou pharmacologique par un prétraitement au WAY100635, un antagoniste sélectif du récepteur 5-HT_{1A} (Monaca et al., 2003).

Si le mécanisme d'action de la fluoxétine est bien connu vis-à-vis de l'inhibition de la recapture de la sérotonine et augmente les concentrations intra-synaptiques de 5-HT, la fluoxétine est également un agoniste indirect des récepteurs 5-HT et représente une molécule peu sélective (Serretti et al., 2004). En effet, en plus de son action pharmacologique sur le SERT chez le rat ($K_i=33$ nM) (Hoffman et al., 1991), la fluoxétine exerce une action antagoniste directe des récepteurs 5-HT_{2A} ($K_i=708$ nM) et 5-HT_{2C} ($40 \text{ nM} \leq K_i \leq 100 \text{ nM}$) (Palvimäki et al., 1996, Ni and Miledi, 1997). Chez l'Homme, il a été montré que l'administration de ritansérine (5 mg), un antagoniste des récepteurs 5-HT_{2A/2C}, augmente le sommeil lent (Sharpley et al., 1994). Les auteurs concluent que le sommeil lent chez l'Homme est principalement régulé par les récepteurs 5-HT_{2C} sur la base des taux d'occupation de ces deux types de récepteurs sérotoninergiques suite à l'administration de l'agent pharmacologique. Par ailleurs, l'administration dissociée d'antagonistes du récepteur 5-HT_{2A} tel que la pruvansérine (EMD 281014) et celle du récepteur 5-HT_{2C} tel que le RS 102221, a eu respectivement pour conséquence d'induire le sommeil paradoxal chez le rat en condition physiologique (Monti and Jantos, 2006b) et d'induire une diminution de l'éveil et une augmentation du sommeil lent (Sharpley et al., 1994). Les résultats d'antagonisme seul des récepteurs 5-HT_{2C} par le RS 102221 sont en adéquation avec ce que nous avons observé en condition pathologique mais sont en opposition avec nos résultats sous fluoxétine. Par ailleurs, l'injection d'EMD 281014, un antagoniste des récepteurs 5-HT_{2A} et de SB-243213, un antagoniste des récepteurs 5-HT_{2C}, induit une diminution du temps passé en sommeil paradoxal (Monti and Jantos, 2006b), tel qu'observé ici chez les souris CORT après un traitement chronique à la fluoxétine (article 2).

Au-delà de leur implication dans l'anxiété, les récepteurs 5-HT_{2C} jouent également un rôle dans la régulation du sommeil car il sont exprimés sur les interneurons GABAergiques inhibiteurs du cortex cérébral, de l'hippocampe, de l'hypothalamus, du locus coeruleus, du raphé dorsal et des

noyaux tegmentaux cholinergiques (Pompeiano et al., 1994b, Abramowski et al., 1995, Clemett et al., 2000, Serrats et al., 2005). Un traitement chronique par ISRS augmente les concentrations extracellulaires de sérotonine, ce qui conduit à la désensibilisation des récepteurs sérotoninergiques dans les régions cérébrales sus-citées (Pranzatelli and Taylor, 1994, Martin et al., 1998b, Leysen, 2004). Ainsi, une diminution d'expression des récepteurs 5-HT_{2C} désinhibe les systèmes monoaminergiques impliqués dans la physiopathologie des troubles de l'humeur (Ruhe et al., 2007), la réponse antidépressive (Prisco and Esposito, 1995, Sen and Sanacora, 2008, Guiard et al., 2009) et dans les effets éveillants et supprimeur du sommeil paradoxal (Aston-Jones and Bloom, 1981a). De manière intéressante, la fluoxétine présente également une affinité pour les transporteurs humain de la noradrénaline (NET) et de la dopamine (DAT) (K_i=600 nM, K_i=3,7 nM, respectivement) (Owens et al., 2001, Andersen et al., 2014) et le blocage des récepteurs 5-HT_{2C} induit la libération de noradrénaline et de dopamine au sein des voies noradrénergiques et dopaminergiques fronto-corticales impliquées dans la régulation du sommeil et de l'humeur (Millan et al., 2000, Millan et al., 2003). Cependant, les récepteurs 5-HT_{2C} présentent un rôle dualiste vis-à-vis de la régulation du sommeil puisque des agonistes et des antagonistes de ce récepteur sont capables d'augmenter l'éveil et de diminuer le sommeil paradoxal (Martin et al., 1998a, Kostyalik et al., 2014). Ces effets ont été rapportés chez le rat (Smith et al., 2002, Kantor et al., 2005, Monti and Jantos, 2006b) et la souris (Popa et al., 2005) suite à l'injection de SB-242084 et de SB-243213, deux antagonistes des récepteurs 5-HT_{2C}. Des résultats identiques furent obtenus après l'inactivation génétique du récepteur 5-HT_{2C} (Frank et al., 2002). Ces résultats sont plus proches de nos observations et de l'effet connu des ISRS sur le sommeil. Ainsi, la fluoxétine conduit au renforcement des systèmes monoaminergiques impliqués dans l'étiologie de la dépression et conduit à un effet éveillant et supprimeur du sommeil paradoxal. Dans notre modèle, la fluoxétine s'est révélée efficace vis-à-vis de l'hypersomnie avec augmentation de sommeil lent et le manque de maintien des épisodes d'éveil tandis qu'elle a maintenu l'inhibition du sommeil paradoxal. De plus, les propriétés antagonistes de la fluoxétine vis-à-vis du récepteur 5-HT_{2C} pourraient en partie expliquer les effets obtenus sur le sommeil paradoxal des souris traitées à la corticostérone. Enfin, il a été montré dans le modèle CORT que l'efficacité de la fluoxétine sur le système sérotoninergique ne se manifeste qu'en condition pathologique (Rainer et al., 2011). Ces résultats suggèrent que son activité antidépressive n'est efficace qu'en conditions pathologiques. Cependant, nous avons observé certains effets de la fluoxétine sur le sommeil des souris pré-traitées par le véhicule : augmentation des épisodes d'éveil, de sommeil lent et augmentation du temps passé en sommeil paradoxal. Si l'absence d'effet des antidépresseurs en conditions non-pathologiques est indiscutable en comportement, elle doit être cependant nuancée vis-à-vis des paramètres de sommeil.

2. Intérêt de la composante mélatoninergique sur les troubles du sommeil induits par la CORT

Il existe une désynchronisation et une diminution de sécrétion de mélatonine chez les patients dépressifs (Wu et al., 2013). Des traitements antidépresseurs augmentent la sécrétion de mélatonine qui est corrélée avec l'amélioration des symptômes (Crasson et al., 2004). Dans l'objectif de resynchronisation des rythmes dérégulés dans la dépression majeure et du traitement des comorbidités associées (anxiété, troubles du sommeil), les laboratoires Servier ont développé, l'agomélatine (S20098 ou VALDOXAN®), un agoniste des récepteurs mélatoninergiques MT₁, MT₂ et antagoniste des récepteurs 5-HT_{2C}. Nous ne détaillerons pas ici l'action antagoniste des récepteurs 5-HT_{2C} car décrite ci-dessus. Nous nous focaliserons sur les récepteurs mélatoninergiques par lesquels l'agomélatine exerce également son activité thérapeutique et son effet sur le sommeil. Cette particularité, jusque-là non retrouvée au sein du mécanisme d'action des antidépresseurs monoaminergiques classiques, œuvre sur la resynchronisation des rythmes circadiens et la normalisation du profil veille/sommeil. De manière identique aux récepteurs 5-HT_{2C}, les récepteurs mélatoninergiques sont exprimés dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus, dans l'hippocampe, dans l'amygdale et le cortex cérébral (San and Arranz, 2008). De par leur distribution, ils sont pleinement impliqués dans la régulation de l'éveil/sommeil et de l'humeur.

Plusieurs études cliniques ont cherché à déterminer les effets bénéfiques de l'agomélatine sur le sommeil aussi bien en conditions contrôles que dans un contexte de dépression majeure. Toutefois, un manque de données pré-cliniques persiste à ce jour. Des résultats d'actimétrie obtenus sur les souris du modèle CORT traitées chroniquement par l'agomélatine ont révélé un effet bénéfique suggérant un bénéfice potentiel sur les troubles du sommeil. L'agomélatine fut capable de rectifier le déficit circadien d'activité en environnement familial, à l'inverse de la fluoxétine. Nous avons décrit qu'il n'en était pas tout à fait de même concernant le sommeil sous fluoxétine et avons rapporté une supériorité de l'agomélatine, comparé à la fluoxétine, vis-à-vis du sommeil paradoxal. La seule étude rapportant les effets de l'agomélatine dans un contexte pathologique a été réalisée dans le modèle de rat subissant un stress prénatal par contention ou modèle PRS (Mairesse et al., 2013). Dans cette étude, l'agomélatine fut administrée de façon chronique selon l'activité des animaux (prise alimentaire) dans des granulés de nourriture à des doses identiques à celles utilisées dans nos travaux (10 et 40 mg/kg/j). Dans nos travaux, l'administration et la dose d'agomélatine ont été contrôlées par l'injection quotidienne une heure avant l'extinction de la lumière (i.e. 18h). L'agomélatine a augmenté la durée de sommeil lent et diminué la durée et le nombre d'épisodes de sommeil paradoxal, stabilisant ainsi le sommeil paradoxal. A l'inverse des rats contrôles (Descamps et al., 2009), mais en adéquation avec les observations effectuées chez les rats PRS (Mairesse et al., 2013), nous avons obtenu dans le modèle CORT traité avec l'agomélatine une diminution modérée du sommeil lent. Des résultats similaires ont été rapportés chez les patients (Quera Salva et al., 2007). Cependant, la durée de sommeil lent chez l'Homme n'est pas systématiquement modifiée par

l'agomélatine (Cajochen et al., 1997). Contrairement aux ISRS (Argyropoulos and Wilson, 2005) et aux effets de l'agomélatine chez les rats PRS (Mairesse et al., 2013), nous avons obtenu une augmentation modérée de sommeil paradoxal : ceci est en accord avec les données retrouvées chez les patients (Cajochen et al., 1997). Des résultats similaires furent décrits chez le rat en condition contrôle (Descamps et al., 2009). Concernant l'éveil, la diminution de la durée d'éveil chez les souris CORT a été prévenue par l'administration chronique d'agomélatine. Des résultats opposés ont été obtenus chez des rats contrôles (Descamps et al., 2009). Cependant, des résultats identiques à nos observations ont été obtenus chez l'Homme la nuit suivant l'administration d'agomélatine (Cajochen et al., 1997). Chez les rats PRS, qui ne présentèrent pas d'altération de cet état d'éveil, l'agomélatine fut sans effet sur cet état de vigilance. Dans notre étude, la fragmentation du sommeil a été également corrigée par l'administration chronique d'agomélatine en diminuant le nombre d'épisodes d'éveil, de sommeil lent et de sommeil paradoxal. De tels effets, relatifs au nombre d'épisodes de sommeil paradoxal, sont en adéquation avec ce qui fut rapporté chez les rats PRS traités à l'agomélatine. En revanche, nos résultats restent, sur ce paramètre, en contradiction avec les données cliniques (Cajochen et al., 1997). Finalement, l'investigation de la répartition du nombre de transitions a confirmé l'effet stabilisateur de l'agomélatine sur la micro-structure du profil veille/sommeil, notamment au cours de la période d'obscurité. Tel que rapporté chez les patients dépressifs, l'agomélatine a induit une diminution des transitions de l'éveil vers le sommeil lent, du sommeil lent vers le sommeil paradoxal et du sommeil paradoxal vers l'éveil (Lopes et al., 2007). Ainsi, afin d'apprécier pleinement l'apport de la composante mélatoninergique de l'agomélatine, des études pharmacologiques et d'inactivation des récepteurs réalisées chez la souris et le rat, sont riches d'enseignement sur l'effet propre des récepteurs MT₁ et MT₂ sur l'architecture veille/sommeil. Il a été rapporté que l'administration de mélatonine (10 mg/kg, par voie i.p.) chez le rat a induit une augmentation de l'éveil et une diminution du sommeil à ondes lentes, telles qu'observées dans notre étude. Cependant, des observations inverses furent rapportées chez le rat suite à l'administration de ramelteon (TAK-375, 10 mg/kg, voie i.p.), un agoniste des récepteurs MT₁ et MT₂ (Descamps et al., 2009). Ces différences peuvent résulter d'affinités distinctes envers les systèmes aminergiques puisqu'il a été démontré que la mélatonine est capable d'activer les neurones dopaminergiques sans affecter les neurones noradénergiques (Chenu et al., 2014). En revanche, le ramelteon ne semble pas présenter une telle propriété (Reynoldson et al., 2008). L'agomélatine dispose également d'une action antagoniste des récepteurs 5-HT_{2B} (pKi = 6,6) (Millan et al., 2003). Les résultats obtenus sur le sommeil des souris CORT sous traitement par l'agomélatine se confirment par l'antagonisme de ces récepteurs. En effet, il a été montré que l'administration de SB-242084 et de SB-215505, deux antagonistes du récepteur 5-HT_{2B} sont capables de favoriser l'éveil et de diminuer le sommeil lent (Kantor et al., 2004, Kantor et al., 2005). Par ailleurs, l'administration d'agonistes du récepteur MT₂ augmente la durée de sommeil lent (NREM), augmente les épisodes de sommeil paradoxal (REM),

diminue la durée d'éveil et une augmentation des épisodes d'éveil ([Fisher and Sugden, 2009](#), [Ochoa-Sanchez et al., 2011](#), [Ochoa-Sanchez et al., 2014](#)). Ces observations, identiques chez des souris knockout pour le récepteur MT₁ ([Ochoa-Sanchez et al., 2011](#)), ont été inversées chez des animaux knockout pour le récepteur MT₂ et lors de la double inactivation génétique des deux sous-types de récepteurs MT₁^{-/-}/MT₂^{-/-} ([Ochoa-Sanchez et al., 2011](#), [Comai et al., 2013](#)). Les auteurs rapprochèrent les récepteurs MT₁ à la régulation de l'éveil et du sommeil paradoxal et les récepteurs MT₂ au maintien et à la restauration du sommeil lent (voir tableau 11 ci-après).

Récepteur mélatoninergique	Action	Molécule	dose	Espèce/fond génétique	Genre	Effets sur le sommeil	Effets sur l'anxiété/dépression	Auteurs
MT ₁	Knockout	/	/	Souris C3H/He	♂	↓ durée totale REM, ↓ épisodes éveil, ↓ puissance spectrale totale en NREM, REM : ↓ delta, theta, sigma (NREM, REM)	/	(Comai et al., 2013)
			/			↑ durée NREM, ↓ durée éveil, ↑ delta (NREM, REM), ↓ Theta (NREM, REM), ↓ sigma (NREM), ↓ beta (NREM), ↑ beta (REM)	/	(Ochoa-Sanchez et al., 2011)
MT ₂	Agoniste	UCM765	20, 40, 60 mg/kg, sc	Rat Sprague-Dawley	♂	↓ latence NREM/REM, ↓ durée d'éveil, ↑ durée de NREM, ↑ durée moyenne épisodes NREM, ↑ spindles (éveil), ns REM (40 mg/kg), ↑ delta (NREM), ↓ theta (NREM)	/	(Ochoa-Sanchez et al., 2011)
			5, 10, 20 mg/kg, sc	Rat Sprague-Dawley		/	Anxiolytique (EPM, NSF) (10 mg/kg)	(Ochoa-Sanchez et al., 2012)
		UCM924	40 mg/kg, sc	Rat Sprague-Dawley	♂	↓ latence NREM, ↑ durée NREM, ↑ durée moyenne épisodes NREM, ↑ épisodes REM, ↓ durée éveil, ↑ épisodes éveil, ↓ durée moyenne épisodes éveil, ↑ delta (NREM), ↑ sigma (NREM)	/	(Ochoa-Sanchez et al., 2014)
		IIK7	10 mg/kg, ip	Rat Sprague-Dawley	♂	↓ latence NREM, ↑ durée NREM, ns REM	/	(Fisher and Sugden, 2009)
	Antagoniste	4P-PDOT	10 mg/kg, sc	Rat Sprague-Dawley	♂	/	Pas d'effet seul mais contre les effets du luzindole 10 mg/kg (latence NSF home-cage)	(Ochoa-Sanchez et al., 2012)
	Knockout	/	/	Souris C3H/He	♂	↓ durée totale de NREM, ↓ durée épisodes NREM, ↑ durée totale d'éveil, ↑ durée épisodes éveil, ↓ puissance spectrale totale en éveil et NREM : ↓ delta (NREM, éveil), ↓ sigma (NREM), ↓ theta (REM)	/	(Comai et al., 2013)
			/			↓ durée NREM, ↑ durée éveil, ↓ sigma (NREM), ↓ beta (NREM), ↑ theta (NREM), ↑ delta (REM)	/	(Ochoa-Sanchez et al., 2011)
MT ₁ et MT ₂	Agoniste	Mélatonine	40 mg/kg, sc	Rat Sprague-Dawley	♂	↓ latence NREM, ↑ delta (NREM)	/	(Ochoa-Sanchez et al., 2014)
			10 mg/kg, ip		♂	↓ latence NREM, ↑ durée NREM, latence/durée REM ns	/	(Fisher et al., 2008)
				Rat Wistar	?	↑ éveil, ↓ SWS, ↑ puis ↓ REM	/	(Descamps et al., 2009)
		Ramelteon (TAK-375)		Rat Sprague-Dawley	♂	↓ latence NREM, ↑ durée NREM, latence/durée REM ns	/	(Fisher et al., 2008)
			10 mg/kg, ip	Rat Wistar	?	↓ éveil, ↑ SWS, ↑ REM	/	(Descamps et al., 2009)
		UCM793	40 mg/kg, sc	Rat Sprague-Dawley	♂	↑ épisodes éveil, ↓ durée moyenne épisodes éveil, ↓ delta (éveil)	/	(Ochoa-Sanchez et al., 2014)
			40, 60, 80 mg/kg, sc	Souris C3H/He	♂	ns	/	(Ochoa-Sanchez et al., 2011)
				Rat Sprague-Dawley		ns	/	(Ochoa-Sanchez et al., 2011)
	Antagoniste	Luzindole	30 mg/kg, ip	Souris C3H/HeN	♂/♀	/	↓ immobilité (FST)	(Sumaya et al., 2005)
			10 mg/kg, sc	Rat Sprague-Dawley	♂	/	↑ latence NSF home-cage	(Ochoa-Sanchez et al., 2012)
	Knockout	/	/	Souris C3H/He	♂	↑ durée totale d'éveil, ↓ durée épisodes NREM, ↓ REM, ↓ puissance spectrale totale en NREM et les ↑ en éveil : ↓ sigma (NREM, REM), ↓ delta (REM), ↑ theta (REM, éveil)	/	(Comai et al., 2013)

Tableau 11 : Effets des récepteurs mélatoninergiques sur le sommeil et l'anxiété/dépression chez l'animal.

NREM : Non-Rapid Eye Movement, sommeil lent ; REM : Rapid Eye Movement, sommeil paradoxal ; ns : non-significatif, sc : sous-cutané, ip : intrapéritonéale.

C. Perspectives

La description du modèle CORT est progressivement complétée par la caractérisation du phénotype comportemental, l'identification d'altération de la neurogénèse hippocampique adulte (David et al., 2009), d'altérations neurochimiques (Rainer et al., 2012), des troubles douloureux (Hache et al., 2012), cognitifs (Darcet et al., 2014) et du sommeil (Le Dantec et al., 2014), pouvant être rectifiés par des traitements chroniques d'antidépresseurs. Il reste cependant à élucider l'interrelation de chaque composante et la participation de chacune dans l'apparition du phénotype d'anxiété/dépression. Ainsi, il serait également intéressant d'étudier la contribution des troubles du sommeil dans l'établissement des déficits neurogéniques et dans l'installation des troubles cognitifs observés dans le modèle CORT. Des données supplémentaires sur les variations neurochimiques des systèmes monoaminergiques (microdialyse intracérébrale dans la VTA et la SNpc) seraient riches d'enseignements et pourraient apporter des éléments de réponse au phénotype observé des souris CORT.

Par ailleurs, l'ensemble des données déjà rassemblées suggère l'implication du système orexinergique étant donné les variations de prise alimentaire et de poids et la somnolence caractérisée chez les animaux traités de manière chronique avec la CORT. Il a été montré que suite à un stress aigu, la libération de CRH active le système orexinergique central afin d'améliorer la capacité de l'animal à faire face de façon appropriée à une menace potentielle (Winsky-Sommerer et al., 2004). En revanche, un stress chronique peut induire un hypofonctionnement de l'axe HPA et du système orexinergique, altérer la capacité d'adaptation au stress et conduire à l'établissement d'un comportement anxio/dépressif (Yeoh et al., 2014) (figure 19).

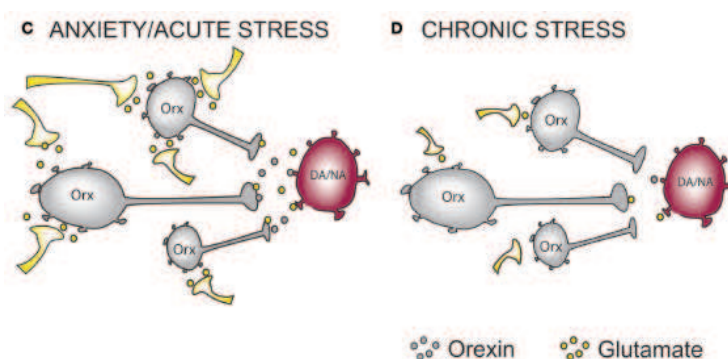


Figure 19 : Effets d'un stress aigu et chronique sur les neurones orexinergiques

L'anxiété et un stress aigu sont capables d'augmenter l'excitabilité des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale et noradrénergique du locus coeruleus, deux régions de projection importantes des neurones orexinergiques. Lors d'un stress chronique, une diminution des influx glutamatergiques vers les neurones orexinergiques engendrent une diminution d'excitabilité des neurones dopaminergiques et noradrénergiques. Ainsi, des antagonistes des récepteurs orexinergiques constituent une possibilité pour le traitement de l'anxiété. Dans le cas d'une diminution d'activité du système orexinergique, comme il peut être observé dans certaines formes de dépression en réponse à un stress chronique, l'augmentation d'activité du système peut être requise à l'aide d'injections de peptides orexinergiques ou d'agonistes de ses récepteurs. (Yeoh et al., 2014)

Cette hypoactivité du système orexinergique a été retrouvée dans différents modèles animaux de la pathologie anxio/dépressive (Allard et al., 2004, Lutter et al., 2008, Nocjar et al., 2012). Des résultats similaires ont été retrouvés chez des patients sujets à des épisodes dépressifs majeurs, chez qui la diminution des concentrations en orexines dans le liquide céphalo-rachidien (Brundin et al., 2007a, Brundin et al., 2007b, Brundin et al., 2009) est corrélée avec l'augmentation du score de dépression sur l'échelle de Hamilton (Rotter et al., 2011). Ainsi, il serait intéressant d'évaluer la contribution du système orexinergique dans le phénotype atypique de troubles du sommeil des souris CORT en réalisant un immuno-marquage c-fos en tant que première investigation. Puis, il serait intéressant d'administrer soit l'agoniste non-sélectif des récepteurs orexinergiques, l'orexine-A, soit l'agoniste des récepteurs de type 2, l'orexine-B, ou des agents pharmacologiques tels que l'OB^{DL} ou l' [Ala11, D-Leu15] Orexin-B, étant donné l'effet éveillant principalement médié par les récepteurs de type 2 (Hondo et al., 2010). De plus, il a été montré que l'activation sélective des neurones à orexine de l'hypothalamus latéral par stimulation optogénétique facilite les transitions du sommeil vers l'éveil (Adamantidis et al., 2007, Carter et al., 2013). L'activation également par optogénétique des neurones à MCH de l'hypothalamus latéral augmente la durée de sommeil paradoxal (Jego et al., 2013). Ainsi, il pourrait être envisagé d'administrer de la corticostérone chez des souris POMC Cre x Chr2eYFP Het ou SF1 CRE ETR2 x Chr2 YFP Het, afin d'évaluer si une stimulation optogénétique hypothalamique rectifie l'état de somnolence due à la CORT comme l'a fait la fluoxétine et l'agomélatine et de tester ses effets dans le temps.

Le système histaminergique constituerait également une cible intéressante puisque des agonistes des récepteurs H1 ou des antagonistes des autorécepteurs inhibiteurs H3 de l'histamine, non seulement procurent des effets anxiolytiques (Haas et al., 2008) mais aussi favorisent l'éveil et contrent la somnolence observée lors d'hypersomnies (Schwartz, 2011). Ces derniers sont actuellement en essai cliniques de phase II par les Laboratoires AstraZeneca.

Conclusion

Dans ce travail expérimental, nous avons mis en évidence qu'une administration chronique exogène de corticostérone induit des troubles du sommeil atypiques qui surviennent précocement et sont coexprimés avec le comportement anxio/dépressif. Ces troubles du sommeil sont réversibles dès deux semaines d'arrêt de l'administration de corticostérone. Ils sont corrélés au comportement anxio/dépressif et sensibles à l'administration chronique d'antidépresseurs classique (fluoxétine) et innovant (agomélatine). En outre, la fluoxétine et l'agomélatine ont toutes deux été capables de prodiguer un effet éveillant, en contrant l'hypersomnie avec augmentation de sommeil lent induite par la CORT et en diminuant l'instabilité de l'éveil et du sommeil. En revanche, seule l'agomélatine fut bénéfique vis-à-vis du sommeil paradoxal en étant capable de prévenir sa diminution observée en situation pathologique anxio/dépressive. Nous proposons d'intégrer nos données aux inter-relations classiques existantes entre l'anxiété/dépression, les troubles du sommeil et les systèmes monoaminergiques. L'administration chronique de corticostérone induit une hypofonctionnalité de l'axe HPA et établit un comportement d'anxiété/dépression et des troubles du sommeil atypiques. La fluoxétine, l'agomélatine et la privation totale de sommeil ont un effet bénéfique vis-à-vis des troubles du comportement et du sommeil. Leur mode d'action envers l'axe HPA reste à préciser.

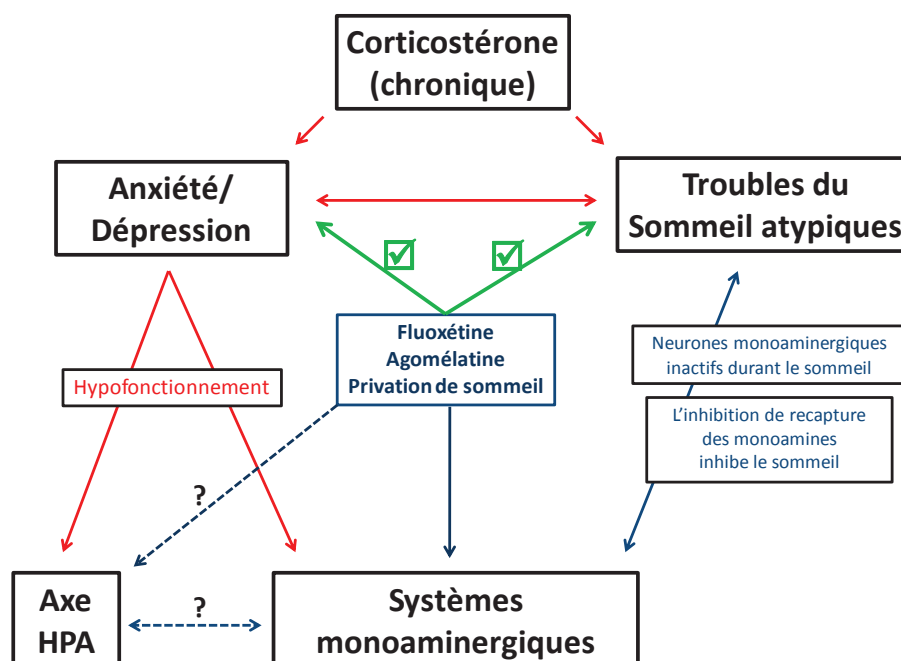


Figure 20 : Relations entre la dépression, le sommeil, les systèmes monoaminergiques et l'action de stratégies pharmacologiques.

ISRS : inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine ; HPA : axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Flèches vertes : effets bénéfiques, flèches rouges : effets délétères, flèches bleues continues : présence d'effets, flèche bleues pointillées : présence d'effets à confirmer.

Adapté de (Adrien, 2002)

Références bibliographiques

- Abe K, Kroning J, Greer MA, Critchlow V (1979) Effects of destruction of the suprachiasmatic nuclei on the circadian rhythms in plasma corticosterone, body temperature, feeding and plasma thyrotropin. *Neuroendocrinology* 29:119-131.
- Abrahamson EE, Leak RK, Moore RY (2001) The suprachiasmatic nucleus projects to posterior hypothalamic arousal systems. *Neuroreport* 12:435-440.
- Abramowski D, Rigo M, Duc D, Hoyer D, Staufienbiel M (1995) Localization of the 5-hydroxytryptamine_{2C} receptor protein in human and rat brain using specific antisera. *Neuropharmacology* 34:1635-1645.
- Adamantidis A, Salvert D, Goutagny R, Lakaye B, Gervasoni D, Grisar T, Luppi PH, Fort P (2008) Sleep architecture of the melanin-concentrating hormone receptor 1-knockout mice. *The European journal of neuroscience* 27:1793-1800.
- Adamantidis AR, Zhang F, Aravanis AM, Deisseroth K, de Lecea L (2007) Neural substrates of awakening probed with optogenetic control of hypocretin neurons. *Nature* 450:420-424.
- Adell A, Casanovas JM, Artigas F (1997) Comparative study in the rat of the actions of different types of stress on the release of 5-HT in raphe nuclei and forebrain areas. *Neuropharmacology* 36:735-741.
- Adrien J (2002) Neurobiological bases for the relation between sleep and depression. *Sleep medicine reviews* 6:341-351.
- Adrien J, Dugovic C, Martin P (1991) Sleep-wakefulness patterns in the helpless rat. *Physiology & behavior* 49:257-262.
- Adrien J, Tissier MH, Lanfumey L, Haj-Dahmane S, Jolas T, Franc B, Hamon M (1992) Central action of 5-HT₃ receptor ligands in the regulation of sleep-wakefulness and raphe neuronal activity in the rat. *Neuropharmacology* 31:519-529.
- Aeschbach D, Sher L, Postolache TT, Matthews JR, Jackson MA, Wehr TA (2003) A longer biological night in long sleepers than in short sleepers. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 88:26-30.
- Aghajanian GK, Bloom FE (1967) Localization of tritiated serotonin in rat brain by electron-microscopic autoradiography. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 156:23-30.
- Ago Y, Arikawa S, Yata M, Yano K, Abe M, Takuma K, Matsuda T (2008) Antidepressant-like effects of the glucocorticoid receptor antagonist RU-43044 are associated with changes in prefrontal dopamine in mouse models of depression. *Neuropharmacology* 55:1355-1363.
- Ahima R, Krozowski Z, Harlan R (1991) Type I corticosteroid receptor-like immunoreactivity in the rat CNS: distribution and regulation by corticosteroids. *The Journal of comparative neurology* 313:522-538.
- Ahima RS, Harlan RE (1990) Charting of type II glucocorticoid receptor-like immunoreactivity in the rat central nervous system. *Neuroscience* 39:579-604.
- Ahnaou A, Drinkenburg WH, Bouwknecht JA, Alcazar J, Steckler T, Dautzenberg FM (2008) Blocking melanin-concentrating hormone MCH₁ receptor affects rat sleep-wake architecture. *European journal of pharmacology* 579:177-188.
- Akiskal HS, Benazzi F (2005) Atypical depression: a variant of bipolar II or a bridge between unipolar and bipolar II? *Journal of affective disorders* 84:209-217.
- Alam MN, Gong H, Alam T, Jaganath R, McGinty D, Szymusiak R (2002) Sleep-waking discharge patterns of neurons recorded in the rat perifornical lateral hypothalamic area. *The Journal of physiology* 538:619-631.
- Alexandre C, Dordal A, Aixendri R, Guzman A, Hamon M, Adrien J (2008) Sleep-stabilizing effects of E-6199, compared to zopiclone, zolpidem and THIP in mice. *Sleep* 31:259-270.
- Alexandre C, Popa D, Fabre V, Bouali S, Venault P, Lesch KP, Hamon M, Adrien J (2006) Early life blockade of 5-hydroxytryptamine 1A receptors normalizes sleep and depression-like behavior in adult knock-out mice lacking the serotonin transporter. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 26:5554-5564.

- Allaman I, Papp M, Kraftsik R, Fiumelli H, Magistretti PJ, Martin JL (2008) Expression of brain-derived neurotrophic factor is not modulated by chronic mild stress in the rat hippocampus and amygdala. *Pharmacological reports* : PR 60:1001-1007.
- Allard JS, Tizabi Y, Shaffery JP, Trough CO, Manaye K (2004) Stereological analysis of the hypothalamic hypocretin/orexin neurons in an animal model of depression. *Neuropeptides* 38:311-315.
- Alt SR, Turner JD, Klok MD, Meijer OC, Lakke EA, Derijk RH, Muller CP (2010) Differential expression of glucocorticoid receptor transcripts in major depressive disorder is not epigenetically programmed. *Psychoneuroendocrinology* 35:544-556.
- Anaclet C, Parmentier R, Ouk K, Guidon G, Buda C, Sastre JP, Akaoka H, Sergeeva OA, Yanagisawa M, Ohtsu H, Franco P, Haas HL, Lin JS (2009) Orexin/hypocretin and histamine: distinct roles in the control of wakefulness demonstrated using knock-out mouse models. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 29:14423-14438.
- Andersen J, Stuhr-Hansen N, Zachariassen LG, Koldso H, Schiott B, Stromgaard K, Kristensen AS (2014) Molecular basis for selective serotonin reuptake inhibition by the antidepressant agent fluoxetine (Prozac). *Molecular pharmacology* 85:703-714.
- Andersen ML, Margis R, Frey BN, Giglio LM, Kapczinski F, Tufik S (2009) Electrophysiological correlates of sleep disturbance induced by acute and chronic administration of D-amphetamine. *Brain research* 1249:162-172.
- Angst J, Gamma A, Sellaro R, Zhang H, Merikangas K (2002) Toward validation of atypical depression in the community: results of the Zurich cohort study. *Journal of affective disorders* 72:125-138.
- Anichtchik OV, Rinne JO, Kalimo H, Panula P (2000) An altered histaminergic innervation of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Experimental neurology* 163:20-30.
- Antai-Otong D (2004) Antidepressant-induced insomnia: treatment options. *Perspectives in psychiatric care* 40:29-33.
- Antonijevic I (2008) HPA axis and sleep: identifying subtypes of major depression. *Stress* 11:15-27.
- Araki H, Yamamoto T, Watanabe S, Ueki S (1980) Changes in sleep-wakefulness pattern following bilateral olfactory bulbectomy in rats. *Physiology & behavior* 24:73-78.
- Aran A, Lin L, Nevsimalova S, Plazzi G, Hong SC, Weiner K, Zeitzer J, Mignot E (2009) Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep* 32:979-983.
- Arendt J, Bojkowski C, Folkard S, Franey C, Marks V, Minors D, Waterhouse J, Wever RA, Wildgruber C, Wright J (1985) Some effects of melatonin and the control of its secretion in humans. *Ciba Foundation symposium* 117:266-283.
- Argyropoulos SV, Hicks JA, Nash JR, Bell CJ, Rich AS, Nutt DJ, Wilson SJ (2003) Correlation of subjective and objective sleep measurements at different stages of the treatment of depression. *Psychiatry research* 120:179-190.
- Argyropoulos SV, Wilson SJ (2005) Sleep disturbances in depression and the effects of antidepressants. *International review of psychiatry* 17:237-245.
- Armitage R (2007) Sleep and circadian rhythms in mood disorders. *Acta psychiatrica Scandinavica Supplementum* 104-115.
- Armitage R, Yonkers K, Cole D, Rush AJ (1997) A multicenter, double-blind comparison of the effects of nefazodone and fluoxetine on sleep architecture and quality of sleep in depressed outpatients. *Journal of clinical psychopharmacology* 17:161-168.
- Armstrong SM, Cassone VM, Chesworth MJ, Redman JR, Short RV (1986) Synchronization of mammalian circadian rhythms by melatonin. *Journal of neural transmission Supplementum* 21:375-394.
- Armstrong SM, McNulty OM, Guardiola-Lemaitre B, Redman JR (1993) Successful use of S20098 and melatonin in an animal model of delayed sleep-phase syndrome (DSPS). *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 46:45-49.
- Arrang JM, Garbarg M, Schwartz JC (1983) Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H3) of histamine receptor. *Nature* 302:832-837.
- Aschoff J (1965) Circadian Rhythms in Man. *Science* 148:1427-1432.

- Aslan S, Isik E, Cosar B (2002) The effects of mirtazapine on sleep: a placebo controlled, double-blind study in young healthy volunteers. *Sleep* 25:677-679.
- Aston-Jones G, Bloom FE (1981a) Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 1:876-886.
- Aston-Jones G, Bloom FE (1981b) Norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats exhibit pronounced responses to non-noxious environmental stimuli. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 1:887-900.
- Aston-Jones G, Chen S, Zhu Y, Oshinsky ML (2001) A neural circuit for circadian regulation of arousal. *Nature neuroscience* 4:732-738.
- Aston-Jones G, Cohen JD (2005) Adaptive gain and the role of the locus coeruleus-norepinephrine system in optimal performance. *The Journal of comparative neurology* 493:99-110.
- Attwell D, Gibb A (2005) Neuroenergetics and the kinetic design of excitatory synapses. *Nature reviews Neuroscience* 6:841-849.
- Audinot V, Mailliet F, Lahaye-Brasseur C, Bonnaud A, Le Gall A, Amosse C, Dromaint S, Rodriguez M, Nagel N, Galizzi JP, Malpoux B, Guillaumet G, Lesieur D, Lefoulon F, Renard P, Delagrance P, Boutin JA (2003) New selective ligands of human cloned melatonin MT1 and MT2 receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* 367:553-561.
- Baker FC, Shah S, Stewart D, Angara C, Gong H, Szymusiak R, Opp MR, McGinty D (2005) Interleukin 1beta enhances non-rapid eye movement sleep and increases c-Fos protein expression in the median preoptic nucleus of the hypothalamus. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* 288:R998-R1005.
- Bakish D, Lapiere YD, Weinstein R, Klein J, Wiens A, Jones B, Horn E, Browne M, Bourget D, Blanchard A, et al. (1993) Ritanserin, imipramine, and placebo in the treatment of dysthymic disorder. *Journal of clinical psychopharmacology* 13:409-414.
- Baldwin DS, Papakostas GI (2006) Symptoms of fatigue and sleepiness in major depressive disorder. *The Journal of clinical psychiatry* 67 Suppl 6:9-15.
- Bao AM, Meynen G, Swaab DF (2008) The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus. *Brain research reviews* 57:531-553.
- Barden N, Shink E, Labbe M, Vacher R, Rochford J, Mocaer E (2005) Antidepressant action of agomelatine (S 20098) in a transgenic mouse model. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 29:908-916.
- Barker EL, Blakely RD (1996) Identification of a single amino acid, phenylalanine 586, that is responsible for high affinity interactions of tricyclic antidepressants with the human serotonin transporter. *Molecular pharmacology* 50:957-965.
- Basheer R, Strecker RE, Thakkar MM, McCarley RW (2004) Adenosine and sleep-wake regulation. *Progress in neurobiology* 73:379-396.
- Bassetti CL, Baumann CR, Dauvilliers Y, Croyal M, Robert P, Schwartz JC (2010) Cerebrospinal fluid histamine levels are decreased in patients with narcolepsy and excessive daytime sleepiness of other origin. *Journal of sleep research* 19:620-623.
- Bauer M, Grof P, Rasgon N, Bschor T, Glenn T, Whybrow PC (2006) Temporal relation between sleep and mood in patients with bipolar disorder. *Bipolar disorders* 8:160-167.
- Baxter G, Kennett G, Blaney F, Blackburn T (1995) 5-HT2 receptor subtypes: a family re-united? *Trends in pharmacological sciences* 16:105-110.
- Bayer L, Serafin M, Eggermann E, Saint-Mleux B, Machard D, Jones BE, Muhlethaler M (2004) Exclusive postsynaptic action of hypocretin-orexin on sublayer 6b cortical neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 24:6760-6764.
- Beaudet A, Descarries L (1978) The monoamine innervation of rat cerebral cortex: synaptic and nonsynaptic axon terminals. *Neuroscience* 3:851-860.
- Beaumont K, Fanestil DD (1983) Characterization of rat brain aldosterone receptors reveals high affinity for corticosterone. *Endocrinology* 113:2043-2051.
- Beck-Friis J, Ljunggren JG, Thoren M, von Rosen D, Kjellman BF, Wetterberg L (1985) Melatonin, cortisol and ACTH in patients with major depressive disorder and healthy humans with

- special reference to the outcome of the dexamethasone suppression test. *Psychoneuroendocrinology* 10:173-186.
- Beck-Friis J, von Rosen D, Kjellman BF, Ljunggren JG, Wetterberg L (1984) Melatonin in relation to body measures, sex, age, season and the use of drugs in patients with major affective disorders and healthy subjects. *Psychoneuroendocrinology* 9:261-277.
- Bellavance MA, Rivest S (2014) The HPA - Immune Axis and the Immunomodulatory Actions of Glucocorticoids in the Brain. *Frontiers in immunology* 5:136.
- Benazzi F (1999) Prevalence and clinical features of atypical depression in depressed outpatients: a 467-case study. *Psychiatry research* 86:259-265.
- Benazzi F (2003) The symptoms of atypical depression. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie* 48:350-351.
- Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC (1992) Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Archives of general psychiatry* 49:651-668; discussion 669-670.
- Benca RM, Peterson MJ (2008) Insomnia and depression. *Sleep medicine* 9 Suppl 1:S3-9.
- Benedetti F (2012) Antidepressant chronotherapeutics for bipolar depression. *Dialogues in clinical neuroscience* 14:401-411.
- Benedetti F, Barbini B, Bernasconi A, Fulgosi MC, Colombo C, Dallaspezia S, Gavinelli C, Marino E, Pirovano A, Radaelli D, Smeraldi E (2008) Serotonin 5-HT_{2A} receptor gene variants influence antidepressant response to repeated total sleep deprivation in bipolar depression. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 32:1863-1866.
- Benedetti F, Barbini B, Lucca A, Campori E, Colombo C, Smeraldi E (1997) Sleep deprivation hastens the antidepressant action of fluoxetine. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 247:100-103.
- Benedetti F, Campori E, Barbini B, Fulgosi MC, Colombo C (2001) Dopaminergic augmentation of sleep deprivation effects in bipolar depression. *Psychiatry research* 104:239-246.
- Benedetti F, Colombo C (2011) Sleep deprivation in mood disorders. *Neuropsychobiology* 64:141-151.
- Benedetti F, Radaelli D, Bernasconi A, Dallaspezia S, Colombo C, Smeraldi E (2009) Changes in medial prefrontal cortex neural responses parallel successful antidepressant combination of venlafaxine and light therapy. *Archives italiennes de biologie* 147:83-93.
- Benedetti F, Riccaboni R, Locatelli C, Poletti S, Dallaspezia S, Colombo C (2014) Rapid treatment response of suicidal symptoms to lithium, sleep deprivation, and light therapy (chronotherapeutics) in drug-resistant bipolar depression. *The Journal of clinical psychiatry* 75:133-140.
- Benedetti F, Serretti A, Colombo C, Campori E, Barbini B, di Bella D, Smeraldi E (1999) Influence of a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene on the effects of total sleep deprivation in bipolar depression. *The American journal of psychiatry* 156:1450-1452.
- Berardelli R, Karamouzis I, D'Angelo V, Zichi C, Fussotto B, Giordano R, Ghigo E, Arvat E (2013) Role of mineralocorticoid receptors on the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in humans. *Endocrine* 43:51-58.
- Berg KA, Harvey JA, Spampinato U, Clarke WP (2008) Physiological and therapeutic relevance of constitutive activity of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors for the treatment of depression. *Progress in brain research* 172:287-305.
- Berridge CW, Espana RA, Vittoz NM (2010) Hypocretin/orexin in arousal and stress. *Brain research* 1314:91-102.
- Berridge CW, Page ME, Valentino RJ, Foote SL (1993) Effects of locus coeruleus inactivation on electroencephalographic activity in neocortex and hippocampus. *Neuroscience* 55:381-393.
- Bersani G, Pozzi F, Marini S, Grispi A, Pasini A, Ciani N (1991) 5-HT₂ receptor antagonism in dysthymic disorder: a double-blind placebo-controlled study with ritanserin. *Acta psychiatrica Scandinavica* 83:244-248.

- Bertaina-Anglade V, la Rochelle CD, Boyer PA, Mocaer E (2006) Antidepressant-like effects of agomelatine (S 20098) in the learned helplessness model. *Behavioural pharmacology* 17:703-713.
- Bertolucci PH, Andrade LA, Lima JG, Carlini EA (1987) Total sleep deprivation and Parkinson disease. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 45:224-230.
- Berton O, McClung CA, Dileone RJ, Krishnan V, Renthall W, Russo SJ, Graham D, Tsankova NM, Bolanos CA, Rios M, Monteggia LM, Self DW, Nestler EJ (2006) Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science* 311:864-868.
- Beuckmann CT, Sinton CM, Williams SC, Richardson JA, Hammer RE, Sakurai T, Yanagisawa M (2004) Expression of a poly-glutamine-ataxin-3 transgene in orexin neurons induces narcolepsy-cataplexy in the rat. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 24:4469-4477.
- Bierwolf C, Struve K, Marshall L, Born J, Fehm HL (1997) Slow wave sleep drives inhibition of pituitary-adrenal secretion in humans. *Journal of neuroendocrinology* 9:479-484.
- Biesalski HK, Welker HA, Thalmann R, Vollrath L (1988) Melatonin and other serotonin derivatives in the guinea pig membranous cochlea. *Neuroscience letters* 91:41-46.
- Bjorkqvist K (2001) Social defeat as a stressor in humans. *Physiology & behavior* 73:435-442.
- Bjorvatn B, Ursin R (1994) Effects of the selective 5-HT_{1B} agonist, CGS 12066B, on sleep/waking stages and EEG power spectrum in rats. *Journal of sleep research* 3:97-105.
- Blanco C, Vesga-Lopez O, Stewart JW, Liu SM, Grant BF, Hasin DS (2012) Epidemiology of major depression with atypical features: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *The Journal of clinical psychiatry* 73:224-232.
- Blazer DG (2000) Psychiatry and the oldest old. *The American journal of psychiatry* 157:1915-1924.
- Bledsoe RK, Montana VG, Stanley TB, Delves CJ, Apolito CJ, McKee DD, Consler TG, Parks DJ, Stewart EL, Willson TM, Lambert MH, Moore JT, Pearce KH, Xu HE (2002) Crystal structure of the glucocorticoid receptor ligand binding domain reveals a novel mode of receptor dimerization and coactivator recognition. *Cell* 110:93-105.
- Blendy JA (2006) The role of CREB in depression and antidepressant treatment. *Biological psychiatry* 59:1144-1150.
- Blier P (2012) Combined treatments for depression as for other medical disorders. *The American journal of psychiatry* 169:95; author reply 95-96.
- Blier P, de Montigny C (1994) Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends in pharmacological sciences* 15:220-226.
- Boatright JH, Rubim NM, Iuvone PM (1994) Regulation of endogenous dopamine release in amphibian retina by melatonin: the role of GABA. *Visual neuroscience* 11:1013-1018.
- Boissard R, Fort P, Gervasoni D, Barbagli B, Luppi PH (2003) Localization of the GABAergic and non-GABAergic neurons projecting to the sublaterodorsal nucleus and potentially gating paradoxical sleep onset. *The European journal of neuroscience* 18:1627-1639.
- Boissard R, Gervasoni D, Schmidt MH, Barbagli B, Fort P, Luppi PH (2002) The rat ponto-medullary network responsible for paradoxical sleep onset and maintenance: a combined microinjection and functional neuroanatomical study. *The European journal of neuroscience* 16:1959-1973.
- Bonilla-Jaime H, Retana-Marquez S, Arteaga-Silva M, Hernandez-Gonzalez M, Vazquez-Palacios G (2010) Circadian activity of corticosterone in an animal model of depression: response to muscarinic cholinergic stimulation. *Physiology & behavior* 100:311-315.
- Bonnefond C, Monnerie R, Richard JP, Martinet L (1993) Melatonin and the circadian clock in mink: effects of daily injections of melatonin on circadian rhythm of locomotor activity and autoradiographic localization of melatonin binding sites. *Journal of neuroendocrinology* 5:241-246.
- Borbely AA (1987) The S-deficiency hypothesis of depression and the two-process model of sleep regulation. *Pharmacopsychiatry* 20:23-29.
- Borbely AA, Tobler I (1989) Endogenous sleep-promoting substances and sleep regulation. *Physiological reviews* 69:605-670.

- Borbely AA, Tobler I, Loepfe M, Kupfer DJ, Ulrich RF, Grochocinski V, Doman J, Matthews G (1984) All-night spectral analysis of the sleep EEG in untreated depressives and normal controls. *Psychiatry research* 12:27-33.
- Borbely AA, Wirz-Justice A (1982) Sleep, sleep deprivation and depression. A hypothesis derived from a model of sleep regulation. *Human neurobiology* 1:205-210.
- Born J, DeKloet ER, Wenz H, Kern W, Fehm HL (1991) Gluco- and antimineralocorticoid effects on human sleep: a role of central corticosteroid receptors. *The American journal of physiology* 260:E183-188.
- Born J, Fehm HL (1998) Hypothalamus-pituitary-adrenal activity during human sleep: a coordinating role for the limbic hippocampal system. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 106:153-163.
- Born J, Spath-Schwalbe E, Schwakenhofer H, Kern W, Fehm HL (1989) Influences of corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotropin, and cortisol on sleep in normal man. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 68:904-911.
- Born J, Wagner U (2004) Memory consolidation during sleep: role of cortisol feedback. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1032:198-201.
- Borowsky B, Durkin MM, Ogozalek K, Marzabadi MR, DeLeon J, Lagu B, Heurich R, Lichtblau H, Shaposhnik Z, Daniewska I, Blackburn TP, Branchek TA, Gerald C, Vaysse PJ, Forray C (2002) Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist. *Nature medicine* 8:825-830.
- Borrow SJ, Adam K, Chapman K, Oswald I, Hudson L, Idzikowski CJ (1980) REM sleep and normal intelligence. *Biological psychiatry* 15:165-169.
- Bortolozzi A, Amargos-Bosch M, Toth M, Artigas F, Adell A (2004) In vivo efflux of serotonin in the dorsal raphe nucleus of 5-HT1A receptor knockout mice. *Journal of neurochemistry* 88:1373-1379.
- Bortolozzi A, Castane A, Semakova J, Santana N, Alvarado G, Cortes R, Ferres-Coy A, Fernandez G, Carmona MC, Toth M, Perales JC, Montefeltro A, Artigas F (2012) Selective siRNA-mediated suppression of 5-HT1A autoreceptors evokes strong anti-depressant-like effects. *Molecular psychiatry* 17:612-623.
- Boucetta S, Jones BE (2009) Activity profiles of cholinergic and intermingled GABAergic and putative glutamatergic neurons in the pontomesencephalic tegmentum of urethane-anesthetized rats. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 29:4664-4674.
- Bourgin P, Huitron-Resendiz S, Spier AD, Fabre V, Morte B, Criado JR, Sutcliffe JG, Henriksen SJ, de Lecea L (2000) Hypocretin-1 modulates rapid eye movement sleep through activation of locus coeruleus neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 20:7760-7765.
- Bourin M, Mocaer E, Porsolt R (2004) Antidepressant-like activity of S 20098 (agomelatine) in the forced swimming test in rodents: involvement of melatonin and serotonin receptors. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN* 29:126-133.
- Boutrel B, Franc B, Hen R, Hamon M, Adrien J (1999) Key role of 5-HT1B receptors in the regulation of paradoxical sleep as evidenced in 5-HT1B knock-out mice. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 19:3204-3212.
- Boutrel B, Kenny PJ, Specio SE, Martin-Fardon R, Markou A, Koob GF, de Lecea L (2005) Role for hypocretin in mediating stress-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102:19168-19173.
- Boutrel B, Monaca C, Hen R, Hamon M, Adrien J (2002) Involvement of 5-HT1A receptors in homeostatic and stress-induced adaptive regulations of paradoxical sleep: studies in 5-HT1A knock-out mice. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22:4686-4692.

- Bowker RM, Abbott LC (1990) Quantitative re-evaluation of descending serotonergic and non-serotonergic projections from the medulla of the rodent: evidence for extensive co-existence of serotonin and peptides in the same spinally projecting neurons, but not from the nucleus raphe magnus. *Brain research* 512:15-25.
- Boyle MP, Brewer JA, Funatsu M, Wozniak DF, Tsien JZ, Izumi Y, Muglia LJ (2005) Acquired deficit of forebrain glucocorticoid receptor produces depression-like changes in adrenal axis regulation and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102:473-478.
- Breuner CW, Orchinik M (2002) Plasma binding proteins as mediators of corticosteroid action in vertebrates. *The Journal of endocrinology* 175:99-112.
- Bridoux A, Laloux C, Derambure P, Bordet R, Monaca Charley C (2013) The acute inhibition of rapid eye movement sleep by citalopram may impair spatial learning and passive avoidance in mice. *Journal of neural transmission* 120:383-389.
- Brisbare-Roch C, Dingemanse J, Koberstein R, Hoefer P, Aissaoui H, Flores S, Mueller C, Nayler O, van Gerven J, de Haas SL, Hess P, Qiu C, Buchmann S, Scherz M, Weller T, Fischli W, Clozel M, Jenck F (2007) Promotion of sleep by targeting the orexin system in rats, dogs and humans. *Nature medicine* 13:150-155.
- Bristow LJ, O'Connor D, Watts R, Duxon MS, Hutson PH (2000) Evidence for accelerated desensitisation of 5-HT(2C) receptors following combined treatment with fluoxetine and the 5-HT(1A) receptor antagonist, WAY 100,635, in the rat. *Neuropharmacology* 39:1222-1236.
- Brouwer JP, Appelhof BC, van Rossum EF, Koper JW, Fliers E, Huyser J, Schene AH, Tijssen JG, Van Dyck R, Lamberts SW, Wiersinga WM, Hoogendijk WJ (2006) Prediction of treatment response by HPA-axis and glucocorticoid receptor polymorphisms in major depression. *Psychoneuroendocrinology* 31:1154-1163.
- Brown AM, Ransom BR (2007) Astrocyte glycogen and brain energy metabolism. *Glia* 55:1263-1271.
- Brown GW, Prudo R (1981) Psychiatric disorder in a rural and an urban population: 1. Aetiology of depression. *Psychological medicine* 11:581-599.
- Brown J, Cooper-Kuhn CM, Kempermann G, Van Praag H, Winkler J, Gage FH, Kuhn HG (2003) Enriched environment and physical activity stimulate hippocampal but not olfactory bulb neurogenesis. *The European journal of neuroscience* 17:2042-2046.
- Bruel-Jungerman E, Laroche S, Rampon C (2005) New neurons in the dentate gyrus are involved in the expression of enhanced long-term memory following environmental enrichment. *The European journal of neuroscience* 21:513-521.
- Brundin L, Bjorkqvist M, Petersen A, Traskman-Bendz L (2007a) Reduced orexin levels in the cerebrospinal fluid of suicidal patients with major depressive disorder. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 17:573-579.
- Brundin L, Bjorkqvist M, Traskman-Bendz L, Petersen A (2009) Increased orexin levels in the cerebrospinal fluid the first year after a suicide attempt. *Journal of affective disorders* 113:179-182.
- Brundin L, Petersen A, Bjorkqvist M, Traskman-Bendz L (2007b) Orexin and psychiatric symptoms in suicide attempters. *Journal of affective disorders* 100:259-263.
- Brunoni AR, Lopes M, Fregni F (2008) A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum* 11:1169-1180.
- Brydon L, Roka F, Petit L, de Coppet P, Tissot M, Barrett P, Morgan PJ, Nanoff C, Strosberg AD, Jockers R (1999) Dual signaling of human Mel1a melatonin receptors via G(i2), G(i3), and G(q/11) proteins. *Molecular endocrinology* 13:2025-2038.
- Bubenik GA (2002) Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Digestive diseases and sciences* 47:2336-2348.
- Buijs RM, Kalsbeek A (2001) Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. *Nature reviews Neuroscience* 2:521-526.

- Buijs RM, Kalsbeek A, van der Woude TP, van Heerikhuize JJ, Shinn S (1993) Suprachiasmatic nucleus lesion increases corticosterone secretion. *The American journal of physiology* 264:R1186-1192.
- Buijs RM, Wortel J, Van Heerikhuize JJ, Feenstra MG, Ter Horst GJ, Romijn HJ, Kalsbeek A (1999) Anatomical and functional demonstration of a multisynaptic suprachiasmatic nucleus adrenal (cortex) pathway. *The European journal of neuroscience* 11:1535-1544.
- Bunning E (1969) [The importance of circadian leaf movements for the precision of day-length measurement]. *Planta* 86:209-217.
- Burdakov D, Alexopoulos H (2005) Metabolic state signalling through central hypocretin/orexin neurons. *Journal of cellular and molecular medicine* 9:795-803.
- Burns CM, Chu H, Rueter SM, Hutchinson LK, Canton H, Sanders-Bush E, Emeson RB (1997) Regulation of serotonin-2C receptor G-protein coupling by RNA editing. *Nature* 387:303-308.
- Bushey D, Tononi G, Cirelli C (2011) Sleep and synaptic homeostasis: structural evidence in *Drosophila*. *Science* 332:1576-1581.
- Buwalda B, Kole MH, Veenema AH, Huininga M, de Boer SF, Korte SM, Koolhaas JM (2005) Long-term effects of social stress on brain and behavior: a focus on hippocampal functioning. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 29:83-97.
- Cajochen C, Krauchi K, Mori D, Graw P, Wirz-Justice A (1997) Melatonin and S-20098 increase REM sleep and wake-up propensity without modifying NREM sleep homeostasis. *The American journal of physiology* 272:R1189-1196.
- Campbell SS, Tobler I (1984) Animal sleep: a review of sleep duration across phylogeny. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 8:269-300.
- Capsoni S, Viswanathan M, De Oliveira AM, Saavedra JM (1994) Characterization of melatonin receptors and signal transduction system in rat arteries forming the circle of Willis. *Endocrinology* 135:373-378.
- Carroll BJ, Cassidy F, Naftolowitz D, Tatham NE, Wilson WH, Iranmanesh A, Liu PY, Veldhuis JD (2007) Pathophysiology of hypercortisolism in depression. *Acta psychiatrica Scandinavica Supplementum* 90-103.
- Carter ME, de Lecea L, Adamantidis A (2013) Functional wiring of hypocretin and LC-NE neurons: implications for arousal. *Frontiers in behavioral neuroscience* 7:43.
- Carter ME, Yizhar O, Chikahisa S, Nguyen H, Adamantidis A, Nishino S, Deisseroth K, de Lecea L (2010) Tuning arousal with optogenetic modulation of locus coeruleus neurons. *Nature neuroscience* 13:1526-1533.
- Caspi A, Hariri AR, Holmes A, Uher R, Moffitt TE (2010) Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *The American journal of psychiatry* 167:509-527.
- Cassano AE, White JR, Penraat KA, Wilson CD, Rasmussen S, Karatsoreos IN (2012) Anatomic, hematologic, and biochemical features of C57BL/6NCrI mice maintained on chronic oral corticosterone. *Comparative medicine* 62:348-360.
- Cechetto DF, Saper CB (1988) Neurochemical organization of the hypothalamic projection to the spinal cord in the rat. *The Journal of comparative neurology* 272:579-604.
- Cerbone A, Sadile AG (1994) Behavioral habituation to spatial novelty: interference and noninterference studies. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 18:497-518.
- Chaki S, Funakoshi T, Hirota-Okuno S, Nishiguchi M, Shimazaki T, Iijima M, Grottick AJ, Kanuma K, Omodera K, Sekiguchi Y, Okuyama S, Tran TA, Semple G, Thomsen W (2005) Anxiolytic- and antidepressant-like profile of ATC0065 and ATC0175: nonpeptidic and orally active melanin-concentrating hormone receptor 1 antagonists. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 313:831-839.
- Chalon S, Pereira A, Lainey E, Vandenhende F, Watkin JG, Staner L, Granier LA (2005) Comparative effects of duloxetine and desipramine on sleep EEG in healthy subjects. *Psychopharmacology* 177:357-365.

- Chamberlin NL, Arrigoni E, Chou TC, Scammell TE, Greene RW, Saper CB (2003) Effects of adenosine on gabaergic synaptic inputs to identified ventrolateral preoptic neurons. *Neuroscience* 119:913-918.
- Chang FC, Opp MR (2004) A corticotropin-releasing hormone antisense oligodeoxynucleotide reduces spontaneous waking in the rat. *Regulatory peptides* 117:43-52.
- Chase MH, Soja PJ, Morales FR (1989) Evidence that glycine mediates the postsynaptic potentials that inhibit lumbar motoneurons during the atonia of active sleep. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 9:743-751.
- Chastrette N, Cespuglio R (1985) [Hypnogenic effects of des-acetyl-alpha-MSH and CLIP (ACTH 18-39) in the rat]. *Comptes rendus de l'Academie des sciences Serie III, Sciences de la vie* 301:527-530.
- Cheeta S, Ruigt G, van Proosdij J, Willner P (1997) Changes in sleep architecture following chronic mild stress. *Biological psychiatry* 41:419-427.
- Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, Richardson JA, Williams SC, Xiong Y, Kisanuki Y, Fitch TE, Nakazato M, Hammer RE, Saper CB, Yanagisawa M (1999) Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 98:437-451.
- Chenu F, Shim S, El Mansari M, Blier P (2014) Role of melatonin, serotonin 2B, and serotonin 2C receptors in modulating the firing activity of rat dopamine neurons. *Journal of psychopharmacology* 28:162-167.
- Chikanza IC, Petrou P, Chrousos G (2000) Perturbations of arginine vasopressin secretion during inflammatory stress. Pathophysiologic implications. *Annals of the New York Academy of Sciences* 917:825-834.
- Chou TC, Bjorkum AA, Gaus SE, Lu J, Scammell TE, Saper CB (2002) Afferents to the ventrolateral preoptic nucleus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22:977-990.
- Chourbaji S, Zacher C, Sanchis-Segura C, Dormann C, Vollmayr B, Gass P (2005) Learned helplessness: validity and reliability of depressive-like states in mice. *Brain research Brain research protocols* 16:70-78.
- Chrobak JJ, Buzsaki G (1994) Selective activation of deep layer (V-VI) retrohippocampal cortical neurons during hippocampal sharp waves in the behaving rat. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 14:6160-6170.
- Chrousos GP (2000) The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 24 Suppl 2:S50-55.
- Chu N, Bloom FE (1973) Norepinephrine-containing neurons: changes in spontaneous discharge patterns during sleeping and waking. *Science* 179:908-910.
- Chung S, Hopf FW, Nagasaki H, Li CY, Belluzzi JD, Bonci A, Civelli O (2009) The melanin-concentrating hormone system modulates cocaine reward. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106:6772-6777.
- Cirelli C, Faraguna U, Tononi G (2006) Changes in brain gene expression after long-term sleep deprivation. *Journal of neurochemistry* 98:1632-1645.
- Cirelli C, Tononi G (2000) Gene expression in the brain across the sleep-waking cycle. *Brain research* 885:303-321.
- Cirelli C, Tononi G (2008) Is sleep essential? *PLoS biology* 6:e216.
- Clark CP, Brown GG, Frank L, Thomas L, Sutherland AN, Gillin JC (2006) Improved anatomic delineation of the antidepressant response to partial sleep deprivation in medial frontal cortex using perfusion-weighted functional MRI. *Psychiatry research* 146:213-222.
- Claustrat B, Brun J, Chazot G (2005) The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep medicine reviews* 9:11-24.
- Claustrat B, Chazot G, Brun J, Jordan D, Sassolas G (1984) A chronobiological study of melatonin and cortisol secretion in depressed subjects: plasma melatonin, a biochemical marker in major depression. *Biological psychiatry* 19:1215-1228.

- Clement O, Valencia Garcia S, Libourel PA, Arthaud S, Fort P, Luppi PH (2014) The inhibition of the dorsal paragigantocellular reticular nucleus induces waking and the activation of all adrenergic and noradrenergic neurons: a combined pharmacological and functional neuroanatomical study. *PloS one* 9:e96851.
- Clemett DA, Punhani T, Duxon MS, Blackburn TP, Fone KC (2000) Immunohistochemical localisation of the 5-HT_{2C} receptor protein in the rat CNS. *Neuropharmacology* 39:123-132.
- Cole TJ, Blendy JA, Monaghan AP, Kriegstein K, Schmid W, Aguzzi A, Fantuzzi G, Hummler E, Unsicker K, Schutz G (1995) Targeted disruption of the glucocorticoid receptor gene blocks adrenergic chromaffin cell development and severely retards lung maturation. *Genes & development* 9:1608-1621.
- Cole TJ, Myles K, Purton JF, Brereton PS, Solomon NM, Godfrey DI, Funder JW (2001) GRKO mice express an aberrant dexamethasone-binding glucocorticoid receptor, but are profoundly glucocorticoid resistant. *Molecular and cellular endocrinology* 173:193-202.
- Colla M, Kronenberg G, Deuschle M, Meichel K, Hagen T, Bohrer M, Heuser I (2007) Hippocampal volume reduction and HPA-system activity in major depression. *Journal of psychiatric research* 41:553-560.
- Colombo C, Benedetti F, Barbini B, Campori E, Smeraldi E (1999) Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. *Psychiatry research* 86:267-270.
- Comai S, Ochoa-Sanchez R, Gobbi G (2013) Sleep-wake characterization of double MT(1)/MT(2) receptor knockout mice and comparison with MT(1) and MT(2) receptor knockout mice. *Behavioural brain research* 243:231-238.
- Comella CL (2006) Sleep disturbances and excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: an overview. *J Neural Transm-Suppl* 349-355.
- Conductier G, Martin AO, Risold PY, Jegu S, Lavoie R, Lafont C, Mollard P, Adamantidis A, Nahon JL (2013) Control of ventricular ciliary beating by the melanin concentrating hormone-expressing neurons of the lateral hypothalamus: a functional imaging survey. *Frontiers in endocrinology* 4:182.
- Coryell W (2007) The facets of melancholia. *Acta psychiatrica Scandinavica Supplementum* 31-36.
- Coupland NJ, Ogilvie CJ, Hegadoren KM, Seres P, Hanstock CC, Allen PS (2005) Decreased prefrontal Myo-inositol in major depressive disorder. *Biological psychiatry* 57:1526-1534.
- Cowen PJ (1998) Back to the future: the neurobiology of major depression. *Psychological medicine* 28:253-255.
- Cox JH, Ford WL (1982) The migration of lymphocytes across specialized vascular endothelium. IV. Prednisolone acts at several points on the recirculation pathways of lymphocytes. *Cellular immunology* 66:407-422.
- Crasson M, Kjiri S, Colin A, Kjiri K, L'Hermite-Baleriaux M, Anseau M, Legros JJ (2004) Serum melatonin and urinary 6-sulfatoxymelatonin in major depression. *Psychoneuroendocrinology* 29:1-12.
- Crochet S, Onoe H, Sakai K (2006) A potent non-monoaminergic paradoxical sleep inhibitory system: a reverse microdialysis and single-unit recording study. *The European journal of neuroscience* 24:1404-1412.
- Croyal M, Dauvilliers Y, Labeeuw O, Capet M, Schwartz JC, Robert P (2011) Histamine and tele-methylhistamine quantification in cerebrospinal fluid from narcoleptic subjects by liquid chromatography tandem mass spectrometry with precolumn derivatization. *Analytical biochemistry* 409:28-36.
- Cryan JF, Markou A, Lucki I (2002) Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends in pharmacological sciences* 23:238-245.
- Cryan JF, Slattery DA (2007) Animal models of mood disorders: Recent developments. *Current opinion in psychiatry* 20:1-7.
- Cullinan WE, Zaborszky L (1991) Organization of ascending hypothalamic projections to the rostral forebrain with special reference to the innervation of cholinergic projection neurons. *The Journal of comparative neurology* 306:631-667.

- Daban C, Vieta E, Mackin P, Young AH (2005) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. *The Psychiatric clinics of North America* 28:469-480.
- Dahlstrom A, Fuxe K (1964) Localization of monoamines in the lower brain stem. *Experientia* 20:398-399.
- Dai H, Okuda T, Sakurai E, Kuramasu A, Kato M, Jia F, Xu AJ, Iinuma K, Sato I, Yanai K (2005) Blockage of histamine H1 receptor attenuates social isolation-induced disruption of prepulse inhibition: a study in H1 receptor gene knockout mice. *Psychopharmacology* 183:285-293.
- Daray FM, Thommi SB, Ghaemi SN (2010) The pharmacogenetics of antidepressant-induced mania: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar disorders* 12:702-706.
- Darcet F, Mendez-David I, Tritschler L, Gardier AM, Guilloux JP, David DJ (2014) Learning and memory impairments in a neuroendocrine mouse model of anxiety/depression. *Frontiers in behavioral neuroscience* 8:136.
- Darracq L, Gervasoni D, Souliere F, Lin JS, Fort P, Chouvet G, Luppi PH (1996) Effect of strychnine on rat locus coeruleus neurones during sleep and wakefulness. *Neuroreport* 8:351-355.
- Dash MB, Bellesi M, Tononi G, Cirelli C (2013) Sleep/wake dependent changes in cortical glucose concentrations. *Journal of neurochemistry* 124:79-89.
- Dash MB, Tononi G, Cirelli C (2012) Extracellular levels of lactate, but not oxygen, reflect sleep homeostasis in the rat cerebral cortex. *Sleep* 35:909-919.
- DaSilva JK, Lei Y, Madan V, Mann GL, Ross RJ, Tejani-Butt S, Morrison AR (2011) Fear conditioning fragments REM sleep in stress-sensitive Wistar-Kyoto, but not Wistar, rats. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 35:67-73.
- Dauvilliers Y, Comte F, Bayard S, Carlander B, Zanca M, Touchon J (2010) A brain PET study in patients with narcolepsy-cataplexy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 81:344-348.
- Dauvilliers Y, Delalée N, Jaussent I, Scholz S, Bayard S, Croyal M, Schwartz JC, Robert P (2012) Normal cerebrospinal fluid histamine and tele-methylhistamine levels in hypersomnia conditions. *Sleep* 35:1359-1366.
- Dauvilliers Y, Lopez R, Ohayon M, Bayard S (2013) Hypersomnia and depressive symptoms: methodological and clinical aspects. *BMC medicine* 11:78.
- David DJ, Samuels BA, Rainer Q, Wang JW, Marsteller D, Mendez I, Drew M, Craig DA, Guiard BP, Guilloux JP, Artymyshyn RP, Gardier AM, Gerald C, Antonijevic IA, Leonardo ED, Hen R (2009) Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. *Neuron* 62:479-493.
- De Berardis D, Di Iorio G, Acciavatti T, Conti C, Serroni N, Olivieri L, Cavuto M, Martinotti G, Janiri L, Moschetta FS, Conti P, Di Giannantonio M (2011) The emerging role of melatonin agonists in the treatment of major depression: focus on agomelatine. *CNS & neurological disorders drug targets* 10:119-132.
- de Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaer E, Renard P, Munoz C, Millan MJ (2010) Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nature reviews Drug discovery* 9:628-642.
- De Bosscher K, Haegeman G (2009) Minireview: latest perspectives on antiinflammatory actions of glucocorticoids. *Molecular endocrinology* 23:281-291.
- De Deurwaerdere P, Spampinato U (1999) Role of serotonin(2A) and serotonin(2B/2C) receptor subtypes in the control of accumbal and striatal dopamine release elicited in vivo by dorsal raphe nucleus electrical stimulation. *Journal of neurochemistry* 73:1033-1042.
- de Kloet ER (2003) Hormones, brain and stress. *Endocrine regulations* 37:51-68.
- de Kloet ER, Joels M, Holsboer F (2005) Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature reviews Neuroscience* 6:463-475.
- de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, Fukuhara C, Battenberg EL, Gautvik VT, Bartlett FS, 2nd, Frankel WN, van den Pol AN, Bloom FE, Gautvik KM, Sutcliffe JG (1998) The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95:322-327.

- De Lima AD, Singer W (1987) The serotonergic fibers in the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat: distribution and synaptic connections demonstrated with immunocytochemistry. *The Journal of comparative neurology* 258:339-351.
- De Sarro GB, Ascoti C, Froio F, Libri V, Nistico G (1987) Evidence that locus coeruleus is the site where clonidine and drugs acting at alpha 1- and alpha 2-adrenoceptors affect sleep and arousal mechanisms. *British journal of pharmacology* 90:675-685.
- DeBattista C, Belanoff J, Glass S, Khan A, Horne RL, Blasey C, Carpenter LL, Alva G (2006) Mifepristone versus placebo in the treatment of psychosis in patients with psychotic major depression. *Biological psychiatry* 60:1343-1349.
- DeBattista C, Solvason HB, Poirier J, Kendrick E, Schatzberg AF (2003) A prospective trial of bupropion SR augmentation of partial and non-responders to serotonergic antidepressants. *Journal of clinical psychopharmacology* 23:27-30.
- Del Cid-Pellitero E, Jones BE (2012) Immunohistochemical evidence for synaptic release of GABA from melanin-concentrating hormone containing varicosities in the locus coeruleus. *Neuroscience* 223:269-276.
- Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GR (1990) Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Archives of general psychiatry* 47:411-418.
- Delgado PL, Miller HL, Salomon RM, Licinio J, Heninger GR, Gelenberg AJ, Charney DS (1993) Monoamines and the mechanism of antidepressant action: effects of catecholamine depletion on mood of patients treated with antidepressants. *Psychopharmacology bulletin* 29:389-396.
- DeMartinis NA, Winokur A (2007) Effects of psychiatric medications on sleep and sleep disorders. *CNS & neurological disorders drug targets* 6:17-29.
- Dent GW, Smith MA, Levine S (2001) Stress-induced alterations in locus coeruleus gene expression during ontogeny. *Brain research Developmental brain research* 127:23-30.
- Descamps A, Rousset C, Millan MJ, Spedding M, Delagrange P, Cespuglio R (2009) Influence of the novel antidepressant and melatonin agonist/serotonin2C receptor antagonist, agomelatine, on the rat sleep-wake cycle architecture. *Psychopharmacology* 205:93-106.
- Dess NK, Raizer J, Chapman CD, Garcia J (1988) Stressors in the learned helplessness paradigm: effects on body weight and conditioned taste aversion in rats. *Physiology & behavior* 44:483-490.
- Dhabhar FS (2003) Stress, leukocyte trafficking, and the augmentation of skin immune function. *Annals of the New York Academy of Sciences* 992:205-217.
- Di Fabio R, Pellacani A, Faedo S, Roth A, Piccoli L, Gerrard P, Porter RA, Johnson CN, Thewlis K, Donati D, Stasi L, Spada S, Stemp G, Nash D, Branch C, Kinson L, Massagrande M, Poffe A, Braggio S, Chiarparin E, Marchioro C, Ratti E, Corsi M (2011) Discovery process and pharmacological characterization of a novel dual orexin 1 and orexin 2 receptor antagonist useful for treatment of sleep disorders. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 21:5562-5567.
- Di Giovanni G, De Deurwaerdere P, Di Mascio M, Di Matteo V, Esposito E, Spampinato U (1999) Selective blockade of serotonin-2C/2B receptors enhances mesolimbic and mesostriatal dopaminergic function: a combined in vivo electrophysiological and microdialysis study. *Neuroscience* 91:587-597.
- Di Giovanni G, Di Matteo V, Di Mascio M, Esposito E (2000) Preferential modulation of mesolimbic vs. nigrostriatal dopaminergic function by serotonin(2C/2B) receptor agonists: a combined in vivo electrophysiological and microdialysis study. *Synapse* 35:53-61.
- Dickmeis T (2009) Glucocorticoids and the circadian clock. *The Journal of endocrinology* 200:3-22.
- Dickmeis T, Weger BD, Weger M (2013) The circadian clock and glucocorticoids - Interactions across many time scales. *Molecular and cellular endocrinology*.
- Dickstein JB, Hay JB, Lue FA, Moldofsky H (2000) The relationship of lymphocytes in blood and in lymph to sleep/wake states in sheep. *Sleep* 23:185-190.
- Diekelmann S, Born J (2010) The memory function of sleep. *Nature reviews Neuroscience* 11:114-126.

- Diekelmann S, Buchel C, Born J, Rasch B (2011) Labile or stable: opposing consequences for memory when reactivated during waking and sleep. *Nature neuroscience* 14:381-386.
- Dijk DJ, Daan S (1989) Sleep EEG spectral analysis in a diurnal rodent: *Eutamias sibiricus*. *Journal of comparative physiology A, Sensory, neural, and behavioral physiology* 165:205-215.
- Dimitrov S, Lange T, Nohroudi K, Born J (2007) Number and function of circulating human antigen presenting cells regulated by sleep. *Sleep* 30:401-411.
- Diniz Behn CG, Klerman EB, Mochizuki T, Lin SC, Scammell TE (2010) Abnormal sleep/wake dynamics in orexin knockout mice. *Sleep* 33:297-306.
- Dombrovski AY, Cyranowski JM, Mulsant BH, Houck PR, Buysse DJ, Andreescu C, Thase ME, Mallinger AG, Frank E (2008) Which symptoms predict recurrence of depression in women treated with maintenance interpersonal psychotherapy? *Depression and anxiety* 25:1060-1066.
- Dombrovski AY, Mulsant BH, Houck PR, Mazumdar S, Lenze EJ, Andreescu C, Cyranowski JM, Reynolds CF, 3rd (2007) Residual symptoms and recurrence during maintenance treatment of late-life depression. *Journal of affective disorders* 103:77-82.
- Doreulee N, Yanovsky Y, Flaggmeyer I, Stevens DR, Haas HL, Brown RE (2001) Histamine H(3) receptors depress synaptic transmission in the corticostriatal pathway. *Neuropharmacology* 40:106-113.
- Dorn LD, Burgess ES, Friedman TC, Dubbert B, Gold PW, Chrousos GP (1997) The longitudinal course of psychopathology in Cushing's syndrome after correction of hypercortisolism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 82:912-919.
- Drevets WC (2000) Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Progress in brain research* 126:413-431.
- Drevets WC (2001) Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Current opinion in neurobiology* 11:240-249.
- Drevets WC, Bogers W, Raichle ME (2002) Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 12:527-544.
- Drijfhout WJ, van der Linde AG, de Vries JB, Grol CJ, Westerink BH (1996) Microdialysis reveals dynamics of coupling between noradrenaline release and melatonin secretion in conscious rats. *Neuroscience letters* 202:185-188.
- Drugan RC, Basile AS, Ha JH, Healy D, Ferland RJ (1997) Analysis of the importance of controllable versus uncontrollable stress on subsequent behavioral and physiological functioning. *Brain research Brain research protocols* 2:69-74.
- Dubocovich ML (1983) Melatonin is a potent modulator of dopamine release in the retina. *Nature* 306:782-784.
- Dubocovich ML, Hudson RL, Sumaya IC, Masana MI, Manna E (2005) Effect of MT1 melatonin receptor deletion on melatonin-mediated phase shift of circadian rhythms in the C57BL/6 mouse. *Journal of pineal research* 39:113-120.
- Dubocovich ML, Masana MI, Benloucif S (1999) Molecular pharmacology and function of melatonin receptor subtypes. *Advances in experimental medicine and biology* 460:181-190.
- Ducottet C, Griebel G, Belzung C (2003) Effects of the selective nonpeptide corticotropin-releasing factor receptor 1 antagonist antalarmin in the chronic mild stress model of depression in mice. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 27:625-631.
- Dudley TE, Dinardo LA, Glass JD (1999) In vivo assessment of the midbrain raphe nuclear regulation of serotonin release in the hamster suprachiasmatic nucleus. *Journal of neurophysiology* 81:1469-1477.
- Dufourny L, Levasseur A, Migaud M, Callebaut I, Pontarotti P, Malpoux B, Monget P (2008) GPR50 is the mammalian ortholog of Mel1c: evidence of rapid evolution in mammals. *BMC evolutionary biology* 8:105.

- Dugovic C, Maccari S, Weibel L, Turek FW, Van Reeth O (1999) High corticosterone levels in prenatally stressed rats predict persistent paradoxical sleep alterations. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 19:8656-8664.
- Duman RS (2004) Neural plasticity: consequences of stress and actions of antidepressant treatment. *Dialogues in clinical neuroscience* 6:157-169.
- Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ (1997) A molecular and cellular theory of depression. *Archives of general psychiatry* 54:597-606.
- Duncan WC, Jr., Gillin JC, Post RM, Gerner RH, Wehr TA (1980) Relationship between EEG sleep patterns and clinical improvement in depressed patients treated with sleep deprivation. *Biological psychiatry* 15:879-889.
- Ebert D, Berger M (1998) Neurobiological similarities in antidepressant sleep deprivation and psychostimulant use: a psychostimulant theory of antidepressant sleep deprivation. *Psychopharmacology* 140:1-10.
- Ebert D, Ebmeier KP (1996) The role of the cingulate gyrus in depression: from functional anatomy to neurochemistry. *Biological psychiatry* 39:1044-1050.
- Echeverria PC, Picard D (2010) Molecular chaperones, essential partners of steroid hormone receptors for activity and mobility. *Biochimica et biophysica acta* 1803:641-649.
- Edgar DM, Seidel WF (1997) Modafinil induces wakefulness without intensifying motor activity or subsequent rebound hypersomnolence in the rat. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 283:757-769.
- Ehlers CL, Reed TK, Henriksen SJ (1986) Effects of corticotropin-releasing factor and growth hormone-releasing factor on sleep and activity in rats. *Neuroendocrinology* 42:467-474.
- El Yacoubi M, Bouali S, Popa D, Naudon L, Leroux-Nicollet I, Hamon M, Costentin J, Adrien J, Vaugeois JM (2003) Behavioral, neurochemical, and electrophysiological characterization of a genetic mouse model of depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100:6227-6232.
- El Yacoubi M, Dubois M, Gabriel C, Mocaer E, Vaugeois JM (2011) Chronic agomelatine and fluoxetine induce antidepressant-like effects in H/Rouen mice, a genetic mouse model of depression. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 100:284-288.
- El Yacoubi M, Ledent C, Parmentier M, Ongini E, Costentin J, Vaugeois JM (2001) In vivo labelling of the adenosine A2A receptor in mouse brain using the selective antagonist [3H]SCH 58261. *The European journal of neuroscience* 14:1567-1570.
- Elenkov IJ, Kvetnansky R, Hashiramoto A, Bakalov VK, Link AA, Zachman K, Crane M, Jezova D, Rovinsky J, Dimitrov MA, Gold PW, Bonini S, Fleisher T, Chrousos GP, Wilder RL (2008) Low- versus high-baseline epinephrine output shapes opposite innate cytokine profiles: presence of Lewis- and Fischer-like neurohormonal immune phenotypes in humans? *Journal of immunology* 181:1737-1745.
- Ellenbogen JM, Hu PT, Payne JD, Titone D, Walker MP (2007) Human relational memory requires time and sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104:7723-7728.
- Ennis M, Aston-Jones G (1989) GABA-mediated inhibition of locus coeruleus from the dorsomedial rostral medulla. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 9:2973-2981.
- Eranko O, Rechardt L, Eranko L, Cunningham A (1970) Light and electron microscopic histochemical observations on cholinesterase-containing sympathetic nerve fibres in the pineal body of the rat. *The Histochemical journal* 2:479-489.
- Eriksson KS, Sergeeva O, Brown RE, Haas HL (2001) Orexin/hypocretin excites the histaminergic neurons of the tuberomammillary nucleus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 21:9273-9279.
- Erkinaro E (1969) Free-running circadian rhythm in wood mouse (*Apodemus flavicollis* Melch.) under natural light-dark-cycle. *Experientia* 25:649.

- Eschenko O, Molle M, Born J, Sara SJ (2006) Elevated sleep spindle density after learning or after retrieval in rats. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 26:12914-12920.
- Eschenko O, Ramadan W, Molle M, Born J, Sara SJ (2008) Sustained increase in hippocampal sharp-wave ripple activity during slow-wave sleep after learning. *Learning & memory* 15:222-228.
- Espana RA, Baldo BA, Kelley AE, Berridge CW (2001) Wake-promoting and sleep-suppressing actions of hypocretin (orexin): basal forebrain sites of action. *Neuroscience* 106:699-715.
- Esser SK, Hill SL, Tononi G (2007) Sleep homeostasis and cortical synchronization: I. Modeling the effects of synaptic strength on sleep slow waves. *Sleep* 30:1617-1630.
- Euston DR, Tatsuno M, McNaughton BL (2007) Fast-forward playback of recent memory sequences in prefrontal cortex during sleep. *Science* 318:1147-1150.
- Faraguna U, Vyazovskiy VV, Nelson AB, Tononi G, Cirelli C (2008) A causal role for brain-derived neurotrophic factor in the homeostatic regulation of sleep. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 28:4088-4095.
- Fava GA, Sonino N, Morphy MA (1987) Major depression associated with endocrine disease. *Psychiatric developments* 5:321-348.
- Fehm HL, Benkowitsch R, Kern W, Fehm-Wolfsdorf G, Pauschinger P, Born J (1986) Influences of corticosteroids, dexamethasone and hydrocortisone on sleep in humans. *Neuropsychobiology* 16:198-204.
- Fehm HL, Spath-Schwalbe E, Pietrowsky R, Kern W, Born J (1993) Entrainment of nocturnal pituitary-adrenocortical activity to sleep processes in man--a hypothesis. *Experimental and clinical endocrinology* 101:267-276.
- Feldman S, Conforti N, Weidenfeld J (1995) Limbic pathways and hypothalamic neurotransmitters mediating adrenocortical responses to neural stimuli. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 19:235-240.
- Fenzl T, Touma C, Romanowski CP, Ruschel J, Holsboer F, Landgraf R, Kimura M, Yassouridis A (2011) Sleep disturbances in highly stress reactive mice: modeling endophenotypes of major depression. *BMC neuroscience* 12:29.
- Ferini-Strambi L, Manconi M, Castronovo V, Riva L, Bianchi A (2004) Effects of reboxetine on sleep and nocturnal cardiac autonomic activity in patients with dysthymia. *Journal of psychopharmacology* 18:417-422.
- Feuillade P, Pringuey D, Belugou JL, Robert P, Darcourt G (1992) Trimipramine: acute and lasting effects on sleep in healthy and major depressive subjects. *Journal of affective disorders* 24:135-145.
- Finamore TL, Port RL (2000) Developmental stress disrupts habituation but spares prepulse inhibition in young rats. *Physiology & behavior* 69:527-530.
- Fink KB, Gothert M (2007) 5-HT receptor regulation of neurotransmitter release. *Pharmacological reviews* 59:360-417.
- Fisher SP, Davidson K, Kulla A, Sugden D (2008) Acute sleep-promoting action of the melatonin agonist, ramelteon, in the rat. *Journal of pineal research* 45:125-132.
- Fisher SP, Sugden D (2009) Sleep-promoting action of ILK7, a selective MT2 melatonin receptor agonist in the rat. *Neuroscience letters* 457:93-96.
- Fitzgerald LW, Iyer G, Conklin DS, Krause CM, Marshall A, Patterson JP, Tran DP, Jonak GJ, Hartig PR (1999) Messenger RNA editing of the human serotonin 5-HT2C receptor. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 21:82S-90S.
- Flores BH, Kenna H, Keller J, Solvason HB, Schatzberg AF (2006) Clinical and biological effects of mifepristone treatment for psychotic depression. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 31:628-636.
- Focking M, Holker I, Trapp T (2003) Chronic glucocorticoid receptor activation impairs CREB transcriptional activity in clonal neurons. *Biochemical and biophysical research communications* 304:720-723.

- Fone KC, Shalders K, Fox ZD, Arthur R, Marsden CA (1996) Increased 5-HT_{2C} receptor responsiveness occurs on rearing rats in social isolation. *Psychopharmacology* 123:346-352.
- Foote SL, Morrison JH (1987) Extrathalamic modulation of cortical function. *Annual review of neuroscience* 10:67-95.
- Forbes NF, Stewart CA, Matthews K, Reid IC (1996) Chronic mild stress and sucrose consumption: validity as a model of depression. *Physiology & behavior* 60:1481-1484.
- Fornaro M, Prestia D, Colicchio S, Perugi G (2010) A systematic, updated review on the antidepressant agomelatine focusing on its melatonergic modulation. *Current neuropharmacology* 8:287-304.
- Forsling ML (2000) Diurnal rhythms in neurohypophysial function. *Experimental physiology* 85 Spec No:179S-186S.
- Fort P, Bassetti CL, Luppi PH (2009) Alternating vigilance states: new insights regarding neuronal networks and mechanisms. *The European journal of neuroscience* 29:1741-1753.
- Fountoulakis KN (2010) Disruption of biological rhythms as a core problem and therapeutic target in mood disorders: the emerging concept of 'rhythm regulators'. *Annals of general psychiatry* 9:3.
- Frances H, Chermat R, Simon P (1980) Oxotremorine behavioural effects as a screening test in mice. *Progress in neuro-psychopharmacology* 4:241-246.
- Frank MG, Stryker MP, Tecott LH (2002) Sleep and sleep homeostasis in mice lacking the 5-HT_{2c} receptor. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 27:869-873.
- Fried I, Wilson CL, Morrow JW, Cameron KA, Behnke ED, Ackerson LC, Maidment NT (2001) Increased dopamine release in the human amygdala during performance of cognitive tasks. *Nature neuroscience* 4:201-206.
- Friess E, Tagaya H, Grethe C, Trachsel L, Holsboer F (2004) Acute cortisol administration promotes sleep intensity in man. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 29:598-604.
- Friess E, U VB, Wiedemann K, Lauer CJ, Holsboer F (1994) Effects of pulsatile cortisol infusion on sleep-EEG and nocturnal growth hormone release in healthy men. *Journal of sleep research* 3:73-79.
- Fuchs E, Kramer M, Hermes B, Netter P, Hiemke C (1996) Psychosocial stress in tree shrews: clomipramine counteracts behavioral and endocrine changes. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 54:219-228.
- Fujihara H, Sei H, Morita Y, Ueta Y, Morita K (2003) Short-term sleep disturbance enhances brain-derived neurotrophic factor gene expression in rat hippocampus by acting as internal stressor. *Journal of molecular neuroscience : MN* 21:223-232.
- Funder JW (1992) Glucocorticoid receptors. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 43:389-394.
- Furlong TM, Vianna DM, Liu L, Carrive P (2009) Hypocretin/orexin contributes to the expression of some but not all forms of stress and arousal. *The European journal of neuroscience* 30:1603-1614.
- Gallopín T, Fort P, Eggemann E, Cauli B, Luppi PH, Rossier J, Audinat E, Muhlethaler M, Serafin M (2000) Identification of sleep-promoting neurons in vitro. *Nature* 404:992-995.
- Gallopín T, Luppi PH, Cauli B, Urade Y, Rossier J, Hayaishi O, Lambolez B, Fort P (2005) The endogenous somnogen adenosine excites a subset of sleep-promoting neurons via A_{2A} receptors in the ventrolateral preoptic nucleus. *Neuroscience* 134:1377-1390.
- Gallopín T, Luppi PH, Rambert FA, Frydman A, Fort P (2004) Effect of the wake-promoting agent modafinil on sleep-promoting neurons from the ventrolateral preoptic nucleus: an in vitro pharmacologic study. *Sleep* 27:19-25.
- Gallucci S, Matzinger P (2001) Danger signals: SOS to the immune system. *Current opinion in immunology* 13:114-119.
- Garcia-Borreguero D, Wehr TA, Larrosa O, Granizo JJ, Hardwick D, Chrousos GP, Friedman TC (2000) Glucocorticoid replacement is permissive for rapid eye movement sleep and sleep

- consolidation in patients with adrenal insufficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 85:4201-4206.
- Garcia-Fuster MJ, Parks GS, Clinton SM, Watson SJ, Akil H, Civelli O (2012) The melanin-concentrating hormone (MCH) system in an animal model of depression-like behavior. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 22:607-613.
- Gaus SE, Strecker RE, Tate BA, Parker RA, Saper CB (2002) Ventrolateral preoptic nucleus contains sleep-active, galaninergic neurons in multiple mammalian species. *Neuroscience* 115:285-294.
- Gayrard V, Alvinerie M, Toutain PL (1996) Interspecies variations of corticosteroid-binding globulin parameters. *Domestic animal endocrinology* 13:35-45.
- Geraciotti TD, Jr., Loosen PT, Orth DN (1997) Low cerebrospinal fluid corticotropin-releasing hormone concentrations in eucortisolemic depression. *Biological psychiatry* 42:165-174.
- Germain A, Kupfer DJ (2008) Circadian rhythm disturbances in depression. *Human psychopharmacology* 23:571-585.
- Gerner RH, Post RM, Gillin JC, Bunney WE, Jr. (1979) Biological and behavioral effects of one night's sleep deprivation in depressed patients and normals. *Journal of psychiatric research* 15:21-40.
- Gervasoni D, Darracq L, Fort P, Souliere F, Chouvet G, Luppi PH (1998) Electrophysiological evidence that noradrenergic neurons of the rat locus coeruleus are tonically inhibited by GABA during sleep. *The European journal of neuroscience* 10:964-970.
- Gervasoni D, Panconi E, Henninot V, Boissard R, Barbagli B, Fort P, Luppi PH (2002) Effect of chronic treatment with milnacipran on sleep architecture in rats compared with paroxetine and imipramine. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 73:557-563.
- Gervasoni D, Peyron C, Rampon C, Barbagli B, Chouvet G, Urbain N, Fort P, Luppi PH (2000) Role and origin of the GABAergic innervation of dorsal raphe serotonergic neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 20:4217-4225.
- Gilbey MP, Coote JH, Fleetwood-Walker S, Peterson DF (1982) The influence of the paraventriculo-spinal pathway, and oxytocin and vasopressin on sympathetic preganglionic neurones. *Brain research* 251:283-290.
- Gillin JC, Buchsbaum M, Wu J, Clark C, Bunney W, Jr. (2001) Sleep deprivation as a model experimental antidepressant treatment: findings from functional brain imaging. *Depression and anxiety* 14:37-49.
- Gillin JC, Jacobs LS, Snyder F, Henkin RI (1974) Effects of ACTH on the sleep of normal subjects and patients with Addison's disease. *Neuroendocrinology* 15:21-31.
- Gillin JC, Rapaport M, Erman MK, Winokur A, Albala BJ (1997) A comparison of nefazodone and fluoxetine on mood and on objective, subjective, and clinician-rated measures of sleep in depressed patients: a double-blind, 8-week clinical trial. *The Journal of clinical psychiatry* 58:185-192.
- Gillin JC, Wyatt RJ, Fram D, Snyder F (1978) The relationship between changes in REM sleep and clinical improvement in depressed patients treated with amitriptyline. *Psychopharmacology* 59:267-272.
- Giorgetti M, Tecott LH (2004) Contributions of 5-HT(2C) receptors to multiple actions of central serotonin systems. *European journal of pharmacology* 488:1-9.
- Gobert A, Rivet JM, Lejeune F, Newman-Tancredi A, Adhumeau-Auclair A, Nicolas JP, Cistarelli L, Melon C, Millan MJ (2000) Serotonin(2C) receptors tonically suppress the activity of mesocortical dopaminergic and adrenergic, but not serotonergic, pathways: a combined dialysis and electrophysiological analysis in the rat. *Synapse* 36:205-221.
- Gold PW, Chrousos GP (2002) Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Molecular psychiatry* 7:254-275.
- Gold PW, Licinio J, Wong ML, Chrousos GP (1995) Corticotropin releasing hormone in the pathophysiology of melancholic and atypical depression and in the mechanism of action of antidepressant drugs. *Annals of the New York Academy of Sciences* 771:716-729.

- Gold PW, Wong ML, Goldstein DS, Gold HK, Ronsaville DS, Esler M, Alesci S, Masood A, Licinio J, Geraciotti TD, Jr., Perini G, DeBellis MD, Holmes C, Vgontzas AN, Charney DS, Chrousos GP, McCann SM, Kling MA (2005) Cardiac implications of increased arterial entry and reversible 24-h central and peripheral norepinephrine levels in melancholia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102:8303-8308.
- Golombek DA, Escobar E, Burin LJ, De Brito Sanchez MG, Cardinali DP (1991) Time-dependent melatonin analgesia in mice: inhibition by opiate or benzodiazepine antagonism. *European journal of pharmacology* 194:25-30.
- Golombek DA, Martini M, Cardinali DP (1993) Melatonin as an anxiolytic in rats: time dependence and interaction with the central GABAergic system. *European journal of pharmacology* 237:231-236.
- Gompf HS, Mathai C, Fuller PM, Wood DA, Pedersen NP, Saper CB, Lu J (2010) Locus ceruleus and anterior cingulate cortex sustain wakefulness in a novel environment. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 30:14543-14551.
- Gondard E, Anacleto C, Akaoka H, Guo RX, Zhang M, Buda C, Franco P, Kotani H, Lin JS (2013) Enhanced histaminergic neurotransmission and sleep-wake alterations, a study in histamine H3-receptor knock-out mice. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 38:1015-1031.
- Gong H, McGinty D, Guzman-Marín R, Chew KT, Stewart D, Szymusiak R (2004) Activation of c-fos in GABAergic neurones in the preoptic area during sleep and in response to sleep deprivation. *The Journal of physiology* 556:935-946.
- Gonzalez MM, Aston-Jones G (2006) Circadian regulation of arousal: role of the noradrenergic locus coeruleus system and light exposure. *Sleep* 29:1327-1336.
- Gonzalez MM, Debilly G, Valatx JL (1998) Noradrenaline neurotoxin DSP-4 effects on sleep and brain temperature in the rat. *Neuroscience letters* 248:93-96.
- Gonzalez MM, Valatx JL (1997) Effect of intracerebroventricular administration of alpha-helical CRH (9-41) on the sleep/waking cycle in rats under normal conditions or after subjection to an acute stressful stimulus. *Journal of sleep research* 6:164-170.
- Gonzalez MM, Valatx JL (1998) Involvement of stress in the sleep rebound mechanism induced by sleep deprivation in the rat: use of alpha-helical CRH (9-41). *Behavioural pharmacology* 9:655-662.
- Goodwin FK, Bunney WE, Jr. (1971) Depressions following reserpine: a reevaluation. *Seminars in psychiatry* 3:435-448.
- Goodwin GM (2009) Clinical studies on the efficacy of agomelatine on depressive symptoms. *CNS drugs* 23 Suppl 2:35-39.
- Gorgulu Y, Caliyurt O (2009) Rapid antidepressant effects of sleep deprivation therapy correlates with serum BDNF changes in major depression. *Brain research bulletin* 80:158-162.
- Gorzalka B, Hanson L, Harrington J, Killam S, Campbell-Meiklejohn D (2003) Conditioned taste aversion: modulation by 5-HT receptor activity and corticosterone. *European journal of pharmacology* 471:129-134.
- Gorzalka BB, Hanson LA, Hong JJ (2001) Ketanserin attenuates the behavioural effects of corticosterone: implications for 5-HT(2A) receptor regulation. *European journal of pharmacology* 428:235-240.
- Gourley SL, Kiraly DD, Howell JL, Olausson P, Taylor JR (2008a) Acute hippocampal brain-derived neurotrophic factor restores motivational and forced swim performance after corticosterone. *Biological psychiatry* 64:884-890.
- Gourley SL, Wu FJ, Kiraly DD, Ploski JE, Kedves AT, Duman RS, Taylor JR (2008b) Regionally specific regulation of ERK MAP kinase in a model of antidepressant-sensitive chronic depression. *Biological psychiatry* 63:353-359.
- Goutagny R, Luppi PH, Salvert D, Gervasoni D, Fort P (2005) GABAergic control of hypothalamic melanin-concentrating hormone-containing neurons across the sleep-waking cycle. *Neuroreport* 16:1069-1073.

- Goutagny R, Luppi PH, Salvert D, Lapray D, Gervasoni D, Fort P (2008) Role of the dorsal paragigantocellular reticular nucleus in paradoxical (rapid eye movement) sleep generation: a combined electrophysiological and anatomical study in the rat. *Neuroscience* 152:849-857.
- Grad I, Picard D (2007) The glucocorticoid responses are shaped by molecular chaperones. *Molecular and cellular endocrinology* 275:2-12.
- Graeff FG, Guimaraes FS, De Andrade TG, Deakin JF (1996) Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 54:129-141.
- Grahn RE, Watkins LR, Maier SF (2000) Impaired escape performance and enhanced conditioned fear in rats following exposure to an uncontrollable stressor are mediated by glutamate and nitric oxide in the dorsal raphe nucleus. *Behavioural brain research* 112:33-41.
- Grassi-Zucconi G, Semprevivo M, Mocaer E, Kristensson K, Bentivoglio M (1996) Melatonin and its new agonist S-20098 restore synchronized sleep fragmented by experimental trypanosome infection in the rat. *Brain research bulletin* 39:63-68.
- Grassi Zucconi G, Cipriani S, Balgouranidou I, Scattoni R (2006) 'One night' sleep deprivation stimulates hippocampal neurogenesis. *Brain research bulletin* 69:375-381.
- Greenberg L, Edwards E, Henn FA (1989) Dexamethasone suppression test in helpless rats. *Biological psychiatry* 26:530-532.
- Gregus A, Wintink AJ, Davis AC, Kalynchuk LE (2005) Effect of repeated corticosterone injections and restraint stress on anxiety and depression-like behavior in male rats. *Behavioural brain research* 156:105-114.
- Griebel G, Perrault G, Sanger DJ (1997) A comparative study of the effects of selective and non-selective 5-HT₂ receptor subtype antagonists in rat and mouse models of anxiety. *Neuropharmacology* 36:793-802.
- Griebel G, Simiand J, Serradeil-Le Gal C, Wagnon J, Pascal M, Scatton B, Maffrand JP, Soubrie P (2002) Anxiolytic- and antidepressant-like effects of the non-peptide vasopressin V1b receptor antagonist, SSR149415, suggest an innovative approach for the treatment of stress-related disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99:6370-6375.
- Gronli J, Bramham C, Murison R, Kanhema T, Fiske E, Bjorvatn B, Ursin R, Portas CM (2006) Chronic mild stress inhibits BDNF protein expression and CREB activation in the dentate gyrus but not in the hippocampus proper. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 85:842-849.
- Gronli J, Murison R, Bjorvatn B, Sorensen E, Portas CM, Ursin R (2004) Chronic mild stress affects sucrose intake and sleep in rats. *Behavioural brain research* 150:139-147.
- Grossman GH, Mistlberger RE, Antle MC, Ehlen JC, Glass JD (2000) Sleep deprivation stimulates serotonin release in the suprachiasmatic nucleus. *Neuroreport* 11:1929-1932.
- Guesdon B, Messaoudi M, Lefranc-Millot C, Fromentin G, Tome D, Even PC (2006) A tryptic hydrolysate from bovine milk alphaS1-casein improves sleep in rats subjected to chronic mild stress. *Peptides* 27:1476-1482.
- Guiard BP, El Mansari M, Blier P (2009) Prospect of a dopamine contribution in the next generation of antidepressant drugs: the triple reuptake inhibitors. *Current drug targets* 10:1069-1084.
- Guiard BP, Mansari ME, Murphy DL, Blier P (2012) Altered response to the selective serotonin reuptake inhibitor escitalopram in mice heterozygous for the serotonin transporter: an electrophysiological and neurochemical study. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum* 15:349-361.
- Guindalini C, Andersen ML, Alvarenga T, Lee K, Tufik S (2009) To what extent is sleep rebound effective in reversing the effects of paradoxical sleep deprivation on gene expression in the brain? *Behavioural brain research* 201:53-58.
- Gumuslu E, Mutlu O, Sunnetci D, Ulak G, Celikyurt IK, Cine N, Akar F, Savli H, Erden F (2014) The Antidepressant Agomelatine Improves Memory Deterioration and Upregulates CREB and BDNF Gene Expression Levels in Unpredictable Chronic Mild Stress (UCMS)-Exposed Mice. *Drug target insights* 8:11-21.

- Gursky JT, Krahn LE (2000) The effects of antidepressants on sleep: a review. *Harvard review of psychiatry* 8:298-306.
- Guzman-Marin R, Suntsova N, Bashir T, Nienhuis R, Szymusiak R, McGinty D (2008) Rapid eye movement sleep deprivation contributes to reduction of neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus of the adult rat. *Sleep* 31:167-175.
- Gvilia I, Xu F, McGinty D, Szymusiak R (2006) Homeostatic regulation of sleep: a role for preoptic area neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 26:9426-9433.
- Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O (2008) Histamine in the nervous system. *Physiological reviews* 88:1183-1241.
- Hache G, Guiard BP, Le Dantec Y, Orvoen S, David DJ, Gardier AM, Coudore F (2012) Antinociceptive effects of fluoxetine in a mouse model of anxiety/depression. *Neuroreport* 23:525-529.
- Hairston IS, Little MT, Scanlon MD, Barakat MT, Palmer TD, Sapolsky RM, Heller HC (2005) Sleep restriction suppresses neurogenesis induced by hippocampus-dependent learning. *Journal of neurophysiology* 94:4224-4233.
- Hairston IS, Peyron C, Denning DP, Ruby NF, Flores J, Sapolsky RM, Heller HC, O'Hara BF (2004) Sleep deprivation effects on growth factor expression in neonatal rats: a potential role for BDNF in the mediation of delta power. *Journal of neurophysiology* 91:1586-1595.
- Hajos M, Fleishaker JC, Filipiak-Reisner JK, Brown MT, Wong EH (2004) The selective norepinephrine reuptake inhibitor antidepressant reboxetine: pharmacological and clinical profile. *CNS drug reviews* 10:23-44.
- Hajszan T, Dow A, Warner-Schmidt JL, Szigeti-Buck K, Sallam NL, Parducz A, Leranthe C, Duman RS (2009) Remodeling of hippocampal spine synapses in the rat learned helplessness model of depression. *Biological psychiatry* 65:392-400.
- Hallanger AE, Levey AI, Lee HJ, Rye DB, Wainer BH (1987) The origins of cholinergic and other subcortical afferents to the thalamus in the rat. *The Journal of comparative neurology* 262:105-124.
- Hamilton M (1960) A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 23:56-62.
- Hamon M, Blier P (2013) Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 45:54-63.
- Hanafusa J, Mune T, Tanahashi T, Isomura Y, Suwa T, Isaji M, Daido H, Morita H, Murayama M, Yasuda K (2002) Altered corticosteroid metabolism differentially affects pituitary corticotropin response. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 282:E466-473.
- Hanlon EC, Faraguna U, Vyazovskiy VV, Tononi G, Cirelli C (2009) Effects of skilled training on sleep slow wave activity and cortical gene expression in the rat. *Sleep* 32:719-729.
- Hanriot L, Camargo N, Courau AC, Leger L, Luppi PH, Peyron C (2007) Characterization of the melanin-concentrating hormone neurons activated during paradoxical sleep hypersomnia in rats. *The Journal of comparative neurology* 505:147-157.
- Hara J, Yanagisawa M, Sakurai T (2005) Difference in obesity phenotype between orexin-knockout mice and orexin neuron-deficient mice with same genetic background and environmental conditions. *Neuroscience letters* 380:239-242.
- Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, Spence DW, Brown GM, Pandi-Perumal SR (2011) Melatonin - a pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Progress in neurobiology* 93:350-384.
- Hardeland R, Poeggeler B, Srinivasan V, Trakht I, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP (2008) Melatonergic drugs in clinical practice. *Arzneimittel-Forschung* 58:1-10.
- Harfstrand A, Fuxe K, Cintra A, Agnati LF, Zini I, Wikstrom AC, Okret S, Yu ZY, Goldstein M, Steinbusch H, et al. (1986) Glucocorticoid receptor immunoreactivity in monoaminergic neurons of rat brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 83:9779-9783.
- Harris GC, Wimmer M, Aston-Jones G (2005) A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking. *Nature* 437:556-559.

- Hassani OK, Lee MG, Jones BE (2009) Melanin-concentrating hormone neurons discharge in a reciprocal manner to orexin neurons across the sleep-wake cycle. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106:2418-2422.
- Haus E (2007) Chronobiology in the endocrine system. *Advanced drug delivery reviews* 59:985-1014.
- Hedlund PB, Huitron-Resendiz S, Henriksen SJ, Sutcliffe JG (2005) 5-HT₇ receptor inhibition and inactivation induce antidepressant-like behavior and sleep pattern. *Biological psychiatry* 58:831-837.
- Hedner J, Grote L, Bonsignore M, McNicholas W, Lavie P, Parati G, Sliwinski P, Barbe F, De Backer W, Escourrou P, Fietze I, Kvamme JA, Lombardi C, Marrone O, Masa JF, Montserrat JM, Penzel T, Pretl M, Riha R, Rodenstein D, Saaresranta T, Schulz R, Tkacova R, Varoneckas G, Vitolis A, Vrints H, Zielinski J (2011) The European Sleep Apnoea Database (ESADA): report from 22 European sleep laboratories. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 38:635-642.
- Hegde P, Jayakrishnan HR, Chattarji S, Kutty BM, Laxmi TR (2011) Chronic stress-induced changes in REM sleep on theta oscillations in the rat hippocampus and amygdala. *Brain research* 1382:155-164.
- Held K, Kunzel H, Ising M, Schmid DA, Zobel A, Murck H, Holsboer F, Steiger A (2004) Treatment with the CRH1-receptor-antagonist R121919 improves sleep-EEG in patients with depression. *Journal of psychiatric research* 38:129-136.
- Hemmeter UM, Hemmeter-Spernal J, Krieg JC (2010) Sleep deprivation in depression. *Expert review of neurotherapeutics* 10:1101-1115.
- Herman JP, Cullinan WE (1997) Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends in neurosciences* 20:78-84.
- Herman JP, Renda A, Bodie B (2003) Norepinephrine-gamma-aminobutyric acid (GABA) interaction in limbic stress circuits: effects of reboxetine on GABAergic neurons. *Biological psychiatry* 53:166-174.
- Herzog E, Gilchrist J, Gras C, Muzerelle A, Ravassard P, Giros B, Gaspar P, El Mestikawy S (2004) Localization of VGLUT3, the vesicular glutamate transporter type 3, in the rat brain. *Neuroscience* 123:983-1002.
- Heslop KE, Curzon G (1999) Effect of reserpine on behavioural responses to agonists at 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, and 5-HT_{2C} receptor subtypes. *Neuropharmacology* 38:883-891.
- Hickie I, Naismith S, Ward PB, Turner K, Scott E, Mitchell P, Wilhelm K, Parker G (2005) Reduced hippocampal volumes and memory loss in patients with early- and late-onset depression. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 186:197-202.
- Hicks JA, Argyropoulos SV, Rich AS, Nash JR, Bell CJ, Edwards C, Nutt DJ, Wilson SJ (2002) Randomised controlled study of sleep after nefazodone or paroxetine treatment in out-patients with depression. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 180:528-535.
- Hildebrandt JD (1997) Role of subunit diversity in signaling by heterotrimeric G proteins. *Biochemical pharmacology* 54:325-339.
- Hines DJ, Schmitt LI, Hines RM, Moss SJ, Haydon PG (2013) Antidepressant effects of sleep deprivation require astrocyte-dependent adenosine mediated signaling. *Translational psychiatry* 3:e212.
- Hirata F, Hayaishi O, Tokuyama T, Seno S (1974) In vitro and in vivo formation of two new metabolites of melatonin. *The Journal of biological chemistry* 249:1311-1313.
- Hitzemann R (2000) Animal models of psychiatric disorders and their relevance to alcoholism. *Alcohol research & health : the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* 24:149-158.
- Hlavacova N, Jezova D (2008) Chronic treatment with the mineralocorticoid hormone aldosterone results in increased anxiety-like behavior. *Hormones and behavior* 54:90-97.
- Hofer MA (1976) The organization of sleep and wakefulness after maternal separation in young rats. *Developmental psychobiology* 9:189-205.
- Hoffman BJ, Mezey E, Brownstein MJ (1991) Cloning of a serotonin transporter affected by antidepressants. *Science* 254:579-580.

- Holmes SW, Sugden D (1982) Effects of melatonin on sleep and neurochemistry in the rat. *British journal of pharmacology* 76:95-101.
- Holsboer F (2000) The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology 23:477-501.
- Holsboer F (2001) CRHR1 antagonists as novel treatment strategies. *CNS spectrums* 6:590-594.
- Holsboer F, Gerken A, Stalla GK, Muller OA (1987) Blunted aldosterone and ACTH release after human CRH administration in depressed patients. *The American journal of psychiatry* 144:229-231.
- Holsboer F, Liebl R, Hofschuster E (1982) Repeated dexamethasone suppression test during depressive illness. Normalisation of test result compared with clinical improvement. *Journal of affective disorders* 4:93-101.
- Holsboer F, von Bardeleben U, Steiger A (1988) Effects of intravenous corticotropin-releasing hormone upon sleep-related growth hormone surge and sleep EEG in man. *Neuroendocrinology* 48:32-38.
- Hondo M, Nagai K, Ohno K, Kisanuki Y, Willie JT, Watanabe T, Yanagisawa M, Sakurai T (2010) Histamine-1 receptor is not required as a downstream effector of orexin-2 receptor in maintenance of basal sleep/wake states. *Acta physiologica* 198:287-294.
- Howland RH (2014) Vagus Nerve Stimulation. *Current behavioral neuroscience reports* 1:64-73.
- Hoyer D, Durst T, Fendt M, Jacobson LH, Betschart C, Hintermann S, Behnke D, Cotesta S, Laue G, Ofner S, Legangneux E, Gee CE (2013) Distinct effects of IPSU and suvorexant on mouse sleep architecture. *Frontiers in neuroscience* 7:235.
- Hoyer D, Hannon JP, Martin GR (2002) Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 71:533-554.
- Huang GJ, Herbert J (2006) Stimulation of neurogenesis in the hippocampus of the adult rat by fluoxetine requires rhythmic change in corticosterone. *Biological psychiatry* 59:619-624.
- Huang ZL, Mochizuki T, Qu WM, Hong ZY, Watanabe T, Urade Y, Hayaishi O (2006) Altered sleep-wake characteristics and lack of arousal response to H3 receptor antagonist in histamine H1 receptor knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103:4687-4692.
- Huang ZL, Qu WM, Li WD, Mochizuki T, Eguchi N, Watanabe T, Urade Y, Hayaishi O (2001) Arousal effect of orexin A depends on activation of the histaminergic system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98:9965-9970.
- Huber R, Deboer T, Tobler I (2000) Topography of EEG dynamics after sleep deprivation in mice. *Journal of neurophysiology* 84:1888-1893.
- Huber R, Ghilardi MF, Massimini M, Ferrarelli F, Riedner BA, Peterson MJ, Tononi G (2006) Arm immobilization causes cortical plastic changes and locally decreases sleep slow wave activity. *Nature neuroscience* 9:1169-1176.
- Hughes FB, Brodie BB (1959) The mechanism of serotonin and catecholamine uptake by platelets. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 127:96-102.
- Hunt AE, Al-Ghoul WM, Gillette MU, Dubocovich ML (2001) Activation of MT(2) melatonin receptors in rat suprachiasmatic nucleus phase advances the circadian clock. *American journal of physiology Cell physiology* 280:C110-118.
- Hur EE, Zaborszky L (2005) Vglut2 afferents to the medial prefrontal and primary somatosensory cortices: a combined retrograde tracing in situ hybridization study [corrected]. *The Journal of comparative neurology* 483:351-373.
- Huyet J, Pinon GM, Fay MR, Rafestin-Oblin ME, Fagart J (2012) Structural determinants of ligand binding to the mineralocorticoid receptor. *Molecular and cellular endocrinology* 350:187-195.
- Hyttel J (1994) Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *International clinical psychopharmacology* 9 Suppl 1:19-26.
- Ibarguen-Vargas Y, Surget A, Vourc'h P, Leman S, Andres CR, Gardier AM, Belzung C (2009) Deficit in BDNF does not increase vulnerability to stress but dampens antidepressant-like effects in the unpredictable chronic mild stress. *Behavioural brain research* 202:245-251.

- Ida T, Nakahara K, Murakami T, Hanada R, Nakazato M, Murakami N (2000) Possible involvement of orexin in the stress reaction in rats. *Biochemical and biophysical research communications* 270:318-323.
- Inoue I, Yanai K, Kitamura D, Taniuchi I, Kobayashi T, Niimura K, Watanabe T, Watanabe T (1996) Impaired locomotor activity and exploratory behavior in mice lacking histamine H1 receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93:13316-13320.
- Ishida A, Mutoh T, Ueyama T, Bando H, Masubuchi S, Nakahara D, Tsujimoto G, Okamura H (2005) Light activates the adrenal gland: timing of gene expression and glucocorticoid release. *Cell metabolism* 2:297-307.
- Iuvone PM, Besharse JC (1986) Dopamine receptor-mediated inhibition of serotonin N-acetyltransferase activity in retina. *Brain research* 369:168-176.
- Iuvone PM, Gan J (1995) Functional interaction of melatonin receptors and D1 dopamine receptors in cultured chick retinal neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 15:2179-2185.
- Iwamoto K, Bundo M, Kato T (2009) Serotonin receptor 2C and mental disorders: genetic, expression and RNA editing studies. *RNA biology* 6:248-253.
- Iwamoto K, Kato T (2003) RNA editing of serotonin 2C receptor in human postmortem brains of major mental disorders. *Neuroscience letters* 346:169-172.
- Jacobs BL, Fornal CA (1991) Activity of brain serotonergic neurons in the behaving animal. *Pharmacological reviews* 43:563-578.
- Jacobson L (2005) Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis regulation. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 34:271-292, vii.
- Jacobson L, Sapolsky R (1991) The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocrine reviews* 12:118-134.
- Jaferi A, Bhatnagar S (2006) Corticosterone can act at the posterior paraventricular thalamus to inhibit hypothalamic-pituitary-adrenal activity in animals that habituate to repeated stress. *Endocrinology* 147:4917-4930.
- Jakubcakova V, Flachskamm C, Landgraf R, Kimura M (2012) Sleep phenotyping in a mouse model of extreme trait anxiety. *PloS one* 7:e40625.
- Jang SW, Liu X, Pradoldej S, Tosini G, Chang Q, Iuvone PM, Ye K (2010) N-acetylserotonin activates TrkB receptor in a circadian rhythm. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107:3876-3881.
- Jara CO, Popp R, Zulley J, Hajak G, Geisler P (2011) Determinants of depressive symptoms in narcoleptic patients with and without cataplexy. *The Journal of nervous and mental disease* 199:329-334.
- Jaracz J (2008) [The anatomy of depression in light of evidence from neuroimaging studies]. *Psychiatria polska* 42:875-888.
- Jego S, Glasgow SD, Herrera CG, Ekstrand M, Reed SJ, Boyce R, Friedman J, Burdakov D, Adamantidis AR (2013) Optogenetic identification of a rapid eye movement sleep modulatory circuit in the hypothalamus. *Nature neuroscience* 16:1637-1643.
- Jha SK, Brennan FX, Pawlyk AC, Ross RJ, Morrison AR (2005) REM sleep: a sensitive index of fear conditioning in rats. *The European journal of neuroscience* 21:1077-1080.
- Jin X, von Gall C, Pieschl RL, Gribkoff VK, Stehle JH, Reppert SM, Weaver DR (2003) Targeted disruption of the mouse Mel(1b) melatonin receptor. *Molecular and cellular biology* 23:1054-1060.
- Jindal RD, Thase ME (2004) Treatment of insomnia associated with clinical depression. *Sleep medicine reviews* 8:19-30.
- Jindal RD, Thase ME, Fasiczka AL, Friedman ES, Buysse DJ, Frank E, Kupfer DJ (2002) Electroencephalographic sleep profiles in single-episode and recurrent unipolar forms of major depression: II. Comparison during remission. *Biological psychiatry* 51:230-236.

- Jitrapakdee S (2012) Transcription factors and coactivators controlling nutrient and hormonal regulation of hepatic gluconeogenesis. *The international journal of biochemistry & cell biology* 44:33-45.
- Jobert M, Jahnig P, Schulz H (1999) Effect of two antidepressant drugs on REM sleep and EMG activity during sleep. *Neuropsychobiology* 39:101-109.
- Jockers R, Maurice P, Boutin JA, Delagrangé P (2008) Melatonin receptors, heterodimerization, signal transduction and binding sites: what's new? *British journal of pharmacology* 154:1182-1195.
- Jockers R, Petit L, Lacroix I, de Coppey P, Barrett P, Morgan PJ, Guardiola B, Delagrangé P, Marullo S, Strosberg AD (1997) Novel isoforms of Mel1c melatonin receptors modulating intracellular cyclic guanosine 3',5'-monophosphate levels. *Molecular endocrinology* 11:1070-1081.
- John J, Thannickal TC, McGregor R, Ramanathan L, Ohtsu H, Nishino S, Sakai N, Yamanaka A, Stone C, Cornford M, Siegel JM (2013) Greatly increased numbers of histamine cells in human narcolepsy with cataplexy. *Annals of neurology* 74:786-793.
- Johnson PL, Truitt W, Fitz SD, Minick PE, Dietrich A, Sanghani S, Traskman-Bendz L, Goddard AW, Brundin L, Shekhar A (2010) A key role for orexin in panic anxiety. *Nature medicine* 16:111-115.
- Jonat C, Rahmsdorf HJ, Park KK, Cato AC, Gebel S, Ponta H, Herrlich P (1990) Antitumor promotion and antiinflammation: down-modulation of AP-1 (Fos/Jun) activity by glucocorticoid hormone. *Cell* 62:1189-1204.
- Jones BE (1991) Paradoxical sleep and its chemical/structural substrates in the brain. *Neuroscience* 40:637-656.
- Jones BE, Bobillier P, Jouvet M (1969) [Effect of destruction of neurons containing catecholamines of the mesencephalon on the wake-sleep cycle in cats]. *Comptes rendus des seances de la Societe de biologie et de ses filiales* 163:176-180.
- Jouvet M (1972) The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. *Ergebnisse der Physiologie, biologischen Chemie und experimentellen Pharmakologie* 64:166-307.
- Kaestner F, Hettich M, Peters M, Sibrowski W, Hetzel G, Ponath G, Arolt V, Cassens U, Rothermundt M (2005) Different activation patterns of proinflammatory cytokines in melancholic and non-melancholic major depression are associated with HPA axis activity. *Journal of affective disorders* 87:305-311.
- Kalsbeek A, Buijs RM, van Heerikhuize JJ, Arts M, van der Woude TP (1992) Vasopressin-containing neurons of the suprachiasmatic nuclei inhibit corticosterone release. *Brain research* 580:62-67.
- Kalsbeek A, Cutrera RA, Van Heerikhuize JJ, Van Der Vliet J, Buijs RM (1999) GABA release from suprachiasmatic nucleus terminals is necessary for the light-induced inhibition of nocturnal melatonin release in the rat. *Neuroscience* 91:453-461.
- Kalsbeek A, Drijfhout WJ, Westerink BH, van Heerikhuize JJ, van der Woude TP, van der Vliet J, Buijs RM (1996a) GABA receptors in the region of the dorsomedial hypothalamus of rats are implicated in the control of melatonin and corticosterone release. *Neuroendocrinology* 63:69-78.
- Kalsbeek A, Garidou ML, Palm IF, Van Der Vliet J, Simonneaux V, Pevet P, Buijs RM (2000) Melatonin sees the light: blocking GABA-ergic transmission in the paraventricular nucleus induces daytime secretion of melatonin. *The European journal of neuroscience* 12:3146-3154.
- Kalsbeek A, van der Spek R, Lei J, Endert E, Buijs RM, Fliers E (2012) Circadian rhythms in the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Molecular and cellular endocrinology* 349:20-29.
- Kalsbeek A, van der Vliet J, Buijs RM (1996b) Decrease of endogenous vasopressin release necessary for expression of the circadian rise in plasma corticosterone: a reverse microdialysis study. *Journal of neuroendocrinology* 8:299-307.
- Kalsbeek A, van Heerikhuize JJ, Wortel J, Buijs RM (1996c) A diurnal rhythm of stimulatory input to the hypothalamo-pituitary-adrenal system as revealed by timed intrahypothalamic administration of the vasopressin V1 antagonist. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 16:5555-5565.

- Kalsbeek A, Verhagen LA, Schallij I, Foppen E, Saboureau M, Bothorel B, Buijs RM, Pevet P (2008) Opposite actions of hypothalamic vasopressin on circadian corticosterone rhythm in nocturnal versus diurnal species. *The European journal of neuroscience* 27:818-827.
- Kanbayashi T, Kodama T, Kondo H, Satoh S, Inoue Y, Chiba S, Shimizu T, Nishino S (2009) CSF histamine contents in narcolepsy, idiopathic hypersomnia and obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 32:181-187.
- Kaneko T, Itoh K, Shigemoto R, Mizuno N (1989) Glutaminase-like immunoreactivity in the lower brainstem and cerebellum of the adult rat. *Neuroscience* 32:79-98.
- Kant GJ, Pastel RH, Bauman RA, Meininger GR, Maughan KR, Robinson TN, 3rd, Wright WL, Covington PS (1995) Effects of chronic stress on sleep in rats. *Physiology & behavior* 57:359-365.
- Kantor S, Jakus R, Balogh B, Benko A, Bagdy G (2004) Increased wakefulness, motor activity and decreased theta activity after blockade of the 5-HT_{2B} receptor by the subtype-selective antagonist SB-215505. *British journal of pharmacology* 142:1332-1342.
- Kantor S, Jakus R, Molnar E, Gyongyosi N, Toth A, Detari L, Bagdy G (2005) Despite similar anxiolytic potential, the 5-hydroxytryptamine 2C receptor antagonist SB-242084 [6-chloro-5-methyl-1-[2-(2-methylpyridin-3-yl)-pyridin-5-yl carbamoyl] indoline] and chlordiazepoxide produced differential effects on electroencephalogram power spectra. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 315:921-930.
- Kantor S, Mochizuki T, Janisiewicz AM, Clark E, Nishino S, Scammell TE (2009) Orexin neurons are necessary for the circadian control of REM sleep. *Sleep* 32:1127-1134.
- Kaplan KA, Harvey AG (2009) Hypersomnia across mood disorders: a review and synthesis. *Sleep medicine reviews* 13:275-285.
- Karatsoreos IN, Bhagat SM, Bowles NP, Weil ZM, Pfaff DW, McEwen BS (2010) Endocrine and physiological changes in response to chronic corticosterone: a potential model of the metabolic syndrome in mouse. *Endocrinology* 151:2117-2127.
- Karssen AM, Meijer O, Pons D, De Kloet ER (2004) Localization of mRNA expression of P-glycoprotein at the blood-brain barrier and in the hippocampus. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1032:308-311.
- Kasa P, Dobo E, Wolff JR (1991) Cholinergic innervation of the mouse superior cervical ganglion: light- and electron-microscopic immunocytochemistry for choline acetyltransferase. *Cell and tissue research* 265:151-158.
- Katai Z, Adori C, Kitka T, Vas S, Kalmar L, Kostyalik D, Tothfalusi L, Palkovits M, Bagdy G (2013) Acute escitalopram treatment inhibits REM sleep rebound and activation of MCH-expressing neurons in the lateral hypothalamus after long term selective REM sleep deprivation. *Psychopharmacology* 228:439-449.
- Katoh A, Eigyo M, Ishibashi C, Naitoh Y, Takeuchi M, Ibii N, Ikeda M, Matsushita A (1995) Behavioral and electroencephalographic properties of duloxetine (LY248686), a reuptake inhibitor of norepinephrine and serotonin, in mice and rats. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 272:1067-1075.
- Kaur S, Saxena RN, Mallick BN (2001) GABAergic neurons in prepositus hypoglossi regulate REM sleep by its action on locus coeruleus in freely moving rats. *Synapse* 42:141-150.
- Kayaba Y, Nakamura A, Kasuya Y, Ohuchi T, Yanagisawa M, Komuro I, Fukuda Y, Kuwaki T (2003) Attenuated defense response and low basal blood pressure in orexin knockout mice. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* 285:R581-593.
- Kellner M, Wiedemann K (2008) Mineralocorticoid receptors in brain, in health and disease: possibilities for new pharmacotherapy. *European journal of pharmacology* 583:372-378.
- Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH (1997) More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 386:493-495.
- Kennedy SH, Emsley R (2006) Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 16:93-100.

- Kennett GA, Lightowler S, de Biasi V, Stevens NC, Wood MD, Tulloch IF, Blackburn TP (1994) Effect of chronic administration of selective 5-hydroxytryptamine and noradrenaline uptake inhibitors on a putative index of 5-HT_{2C/2B} receptor function. *Neuropharmacology* 33:1581-1588.
- Kessler RC (2003) Epidemiology of women and depression. *Journal of affective disorders* 74:5-13.
- Khan AA, Gardner CO, Prescott CA, Kendler KS (2002) Gender differences in the symptoms of major depression in opposite-sex dizygotic twin pairs. *The American journal of psychiatry* 159:1427-1429.
- Khan AY, Carrithers J, Preskorn SH, Lear R, Wisniewski SR, John Rush A, Stegman D, Kelley C, Kreiner K, Nierenberg AA, Fava M (2006) Clinical and demographic factors associated with DSM-IV melancholic depression. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists* 18:91-98.
- Kiessling S, Eichele G, Oster H (2010) Adrenal glucocorticoids have a key role in circadian resynchronization in a mouse model of jet lag. *The Journal of clinical investigation* 120:2600-2609.
- Kilduff TS, Peyron C (2000) The hypocretin/orexin ligand-receptor system: implications for sleep and sleep disorders. *Trends in neurosciences* 23:359-365.
- Kimura M, Muller-Preuss P, Lu A, Wiesner E, Flachskamm C, Wurst W, Holsboer F, Deussing JM (2010) Conditional corticotropin-releasing hormone overexpression in the mouse forebrain enhances rapid eye movement sleep. *Molecular psychiatry* 15:154-165.
- Kinn AM, Gronli J, Fiske E, Kuipers S, Ursin R, Murison R, Portas CM (2008) A double exposure to social defeat induces sub-chronic effects on sleep and open field behaviour in rats. *Physiology & behavior* 95:553-561.
- Kinn Rod AM, Murison R, Mrdalj J, Milde AM, Jellestad FK, Overnes LA, Gronli J (2014) Effects of social defeat on sleep and behaviour: importance of the confrontational behaviour. *Physiology & behavior* 127:54-63.
- Klein DC (2007) Arylalkylamine N-acetyltransferase: "the Timezyme". *The Journal of biological chemistry* 282:4233-4237.
- Klein DC, Moore RY (1979) Pineal N-acetyltransferase and hydroxyindole-O-methyltransferase: control by the retinohypothalamic tract and the suprachiasmatic nucleus. *Brain research* 174:245-262.
- Klerman EB, Gershengorn HB, Duffy JF, Kronauer RE (2002) Comparisons of the variability of three markers of the human circadian pacemaker. *Journal of biological rhythms* 17:181-193.
- Kluge M, Schussler P, Steiger A (2007) Duloxetine increases stage 3 sleep and suppresses rapid eye movement (REM) sleep in patients with major depression. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 17:527-531.
- Kohler C, Steinbusch H (1982) Identification of serotonin and non-serotonin-containing neurons of the mid-brain raphe projecting to the entorhinal area and the hippocampal formation. A combined immunohistochemical and fluorescent retrograde tracing study in the rat brain. *Neuroscience* 7:951-975.
- Kohlmeier KA, Lopez-Rodriguez F, Chase MH (1997) Strychnine blocks inhibitory postsynaptic potentials elicited in masseter motoneurons by sensory stimuli during carbachol-induced motor atonia. *Neuroscience* 78:1195-1202.
- Kohlmeier KA, Watanabe S, Tyler CJ, Burlet S, Leonard CS (2008) Dual orexin actions on dorsal raphe and laterodorsal tegmentum neurons: noisy cation current activation and selective enhancement of Ca²⁺ transients mediated by L-type calcium channels. *Journal of neurophysiology* 100:2265-2281.
- Kolber BJ, Wiczorek L, Muglia LJ (2008) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and behavioral analysis of mouse mutants with altered glucocorticoid or mineralocorticoid receptor function. *Stress* 11:321-338.
- Kornum BR, Faraco J, Mignot E (2011) Narcolepsy with hypocretin/orexin deficiency, infections and autoimmunity of the brain. *Current opinion in neurobiology* 21:897-903.

- Kosel M, Berney A (2012) [Treatment resistant depression: therapy and novel neuromodulatory treatments]. *Revue medicale suisse* 8:942-945.
- Kostyalik D, Katai Z, Vas S, Pap D, Petschner P, Molnar E, Gyertyan I, Kalmar L, Tothfalusi L, Bagdy G (2014) Chronic escitalopram treatment caused dissociative adaptation in serotonin (5-HT) 2C receptor antagonist-induced effects in REM sleep, wake and theta wave activity. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale* 232:935-946.
- Koyama Y, Takahashi K, Kodama T, Kayama Y (2003) State-dependent activity of neurons in the perifornical hypothalamic area during sleep and waking. *Neuroscience* 119:1209-1219.
- Krishnan V, Han MH, Graham DL, Berton O, Renthal W, Russo SJ, Laplant Q, Graham A, Lutter M, Lagace DC, Ghose S, Reister R, Tannous P, Green TA, Neve RL, Chakravarty S, Kumar A, Eisch AJ, Self DW, Lee FS, Tamminga CA, Cooper DC, Gershenfeld HK, Nestler EJ (2007) Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. *Cell* 131:391-404.
- Kronenberg G, Tebartz van Elst L, Regen F, Deuschle M, Heuser I, Colla M (2009) Reduced amygdala volume in newly admitted psychiatric in-patients with unipolar major depression. *Journal of psychiatric research* 43:1112-1117.
- Krueger JM, Majde JA, Rector DM (2011) Cytokines in immune function and sleep regulation. *Handbook of clinical neurology* 98:229-240.
- Krystal AD, Thase ME, Tucker VL, Goodale EP (2007) Bupropion HCL and sleep in patients with depression. *Clin Psych Rev Current Psychiatry Reviews* 3:123-128.
- Kuhs H, Tolle R (1991) Sleep deprivation therapy. *Biological psychiatry* 29:1129-1148.
- Kunzel HE, Schuld A, Pollmacher T (2004) Sleepwalking associated with reboxetine in a young female patient with major depression--a case report. *Pharmacopsychiatry* 37:307-308.
- Kupfer D (1982) Interaction of EEG sleep, antidepressants, and affective disease. *The Journal of clinical psychiatry* 43:30-36.
- Kupfer DJ, Ehlers CL, Frank E, Grochocinski VJ, McEachran AB, Buhari A (1993) Electroencephalographic sleep studies in depressed patients during long-term recovery. *Psychiatry research* 49:121-138.
- Kupfer DJ, Foster FG (1972) Interval between onset of sleep and rapid-eye-movement sleep as an indicator of depression. *Lancet* 2:684-686.
- Kupfer DJ, Foster FG, Reich L, Thompson SK, Weiss B (1976) EEG sleep changes as predictors in depression. *The American journal of psychiatry* 133:622-626.
- Kupfer DJ, Frank E, McEachran AB, Grochocinski VJ (1990) Delta sleep ratio. A biological correlate of early recurrence in unipolar affective disorder. *Archives of general psychiatry* 47:1100-1105.
- Kupfer DJ, Pollock BG, Perel JM, Miewald JM, Grochocinski VJ, Ehlers CL (1994) Effect of pulse loading with clomipramine on EEG sleep. *Psychiatry research* 54:161-175.
- Kupfer DJ, Spiker DG, Coble P, McPartland RJ (1978) Amitriptyline and EEG sleep in depressed patients: I. Drug effect. *Sleep* 1:149-159.
- Kupfer DJ, Spiker DG, Rossi A, Coble PA, Shaw D, Ulrich R (1982) Nortriptyline and EEG sleep in depressed patients. *Biological psychiatry* 17:535-546.
- Lagos P, Monti JM, Jantos H, Torterolo P (2012) Microinjection of the melanin-concentrating hormone into the lateral basal forebrain increases REM sleep and reduces wakefulness in the rat. *Life sciences* 90:895-899.
- Lagos P, Torterolo P, Jantos H, Chase MH, Monti JM (2009) Effects on sleep of melanin-concentrating hormone (MCH) microinjections into the dorsal raphe nucleus. *Brain research* 1265:103-110.
- Lagos P, Torterolo P, Jantos H, Monti JM (2011) Immunoneutralization of melanin-concentrating hormone (MCH) in the dorsal raphe nucleus: effects on sleep and wakefulness. *Brain research* 1369:112-118.
- Lancel M, Muller-Preuss P, Wigger A, Landgraf R, Holsboer F (2002) The CRH1 receptor antagonist R121919 attenuates stress-elicited sleep disturbances in rats, particularly in those with high innate anxiety. *Journal of psychiatric research* 36:197-208.

- Landsness EC, Crupi D, Hulse BK, Peterson MJ, Huber R, Ansari H, Coen M, Cirelli C, Benca RM, Ghilardi MF, Tononi G (2009) Sleep-dependent improvement in visuomotor learning: a causal role for slow waves. *Sleep* 32:1273-1284.
- Lange T, Dimitrov S, Born J (2010) Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1193:48-59.
- Larsen PJ (1999) Tracing autonomic innervation of the rat pineal gland using viral transneuronal tracing. *Microscopy research and technique* 46:296-304.
- Lavie P (1996) *The enchanted world of sleep*. New Haven, CT: Yale University Press.
- Lawrence AJ, Cowen MS, Yang HJ, Chen F, Oldfield B (2006) The orexin system regulates alcohol-seeking in rats. *British journal of pharmacology* 148:752-759.
- Le Dantec Y, Hache G, Guilloux JP, Guiard BP, David DJ, Adrien J, Escourrou P (2014) NREM sleep hypersomnia and reduced sleep/wake continuity in a neuroendocrine mouse model of anxiety/depression based on chronic corticosterone administration. *Neuroscience* 274C:357-368.
- Leander P, Vrang N, Moller M (1998) Neuronal projections from the mesencephalic raphe nuclear complex to the suprachiasmatic nucleus and the deep pineal gland of the golden hamster (*Mesocricetus auratus*). *The Journal of comparative neurology* 399:73-93.
- Lee MG, Hassani OK, Jones BE (2005) Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 25:6716-6720.
- Leger L, Sapin E, Goutagny R, Peyron C, Salvert D, Fort P, Luppi PH (2010) Dopaminergic neurons expressing Fos during waking and paradoxical sleep in the rat. *Journal of chemical neuroanatomy* 39:262-271.
- Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E (2007) Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *The Journal of clinical psychiatry* 68:1723-1732.
- Levitan RD, Vaccarino FJ, Brown GM, Kennedy SH (2002) Low-dose dexamethasone challenge in women with atypical major depression: pilot study. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN* 27:47-51.
- Leysen JE (1990) Gaps and peculiarities in 5-HT₂ receptor studies. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 3:361-369.
- Leysen JE (2004) 5-HT₂ receptors. *Current drug targets CNS and neurological disorders* 3:11-26.
- Li Y, Gao XB, Sakurai T, van den Pol AN (2002) Hypocretin/Orexin excites hypocretin neurons via a local glutamate neuron-A potential mechanism for orchestrating the hypothalamic arousal system. *Neuron* 36:1169-1181.
- Li Y, Mu Y, Gage FH (2009) Development of neural circuits in the adult hippocampus. *Current topics in developmental biology* 87:149-174.
- Lightman SL (2008) The neuroendocrinology of stress: a never ending story. *Journal of neuroendocrinology* 20:880-884.
- Lin JS (2000) Brain structures and mechanisms involved in the control of cortical activation and wakefulness, with emphasis on the posterior hypothalamus and histaminergic neurons. *Sleep medicine reviews* 4:471-503.
- Lin JS, Roussel B, Akaoka H, Fort P, Debilly G, Jouvet M (1992) Role of catecholamines in the modafinil and amphetamine induced wakefulness, a comparative pharmacological study in the cat. *Brain research* 591:319-326.
- Lin JS, Sergeeva OA, Haas HL (2011) Histamine H₃ receptors and sleep-wake regulation. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 336:17-23.
- Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, Qiu X, de Jong PJ, Nishino S, Mignot E (1999) The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 98:365-376.
- Lin T, Islam O, Heese K (2006) ABC transporters, neural stem cells and neurogenesis--a different perspective. *Cell research* 16:857-871.

- Lintunen M, Sallmen T, Karlstedt K, Fukui H, Eriksson KS, Panula P (1998) Postnatal expression of H1-receptor mRNA in the rat brain: correlation to L-histidine decarboxylase expression and local upregulation in limbic seizures. *The European journal of neuroscience* 10:2287-2301.
- Liu C, Weaver DR, Jin X, Shearman LP, Pieschl RL, Gribkoff VK, Reppert SM (1997) Molecular dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock. *Neuron* 19:91-102.
- Liu X, Zhang J, Sun D, Fan Y, Zhou H, Fu B (2013) Fluoxetine enhances Brain Derived Neurotropic Factor Serum Concentration and Cognition in Patients with Vascular Dementia. *Current neurovascular research*.
- Liu YJ (2005) IPC: professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Annual review of immunology* 23:275-306.
- Liu YJ, Meng FT, Wang LL, Zhang LF, Cheng XP, Zhou JN (2012) Apolipoprotein E influences melatonin biosynthesis by regulating NAT and MAOA expression in C6 cells. *Journal of pineal research* 52:397-402.
- Liu YJ, Zhuang J, Zhu HY, Shen YX, Tan ZL, Zhou JN (2007) Cultured rat cortical astrocytes synthesize melatonin: absence of a diurnal rhythm. *Journal of pineal research* 43:232-238.
- Liu YW, Li J, Ye JH (2010) Histamine regulates activities of neurons in the ventrolateral preoptic nucleus. *The Journal of physiology* 588:4103-4116.
- Lo JC, Groeger JA, Santhi N, Arbon EL, Lazar AS, Hasan S, von Schantz M, Archer SN, Dijk DJ (2012) Effects of partial and acute total sleep deprivation on performance across cognitive domains, individuals and circadian phase. *PloS one* 7:e45987.
- Loiseau F, Le Bihan C, Hamon M, Thiebot MH (2005) Antidepressant-like effects of agomelatine, melatonin and the NK1 receptor antagonist GR205171 in impulsive-related behaviour in rats. *Psychopharmacology* 182:24-32.
- Longordo F, Fan J, Steimer T, Kopp C, Luthi A (2011) Do mice habituate to "gentle handling?" A comparison of resting behavior, corticosterone levels and synaptic function in handled and undisturbed C57BL/6J mice. *Sleep* 34:679-681.
- Loo H, Dalery J, Macher JP, Payen A (2002a) [Pilot study comparing in blind the therapeutic effect of two doses of agomelatine, melatonergic agonist and selective 5HT2C receptors antagonist, in the treatment of major depressive disorders]. *L'Encephale* 28:356-362.
- Loo H, Hale A, D'Haenen H (2002b) Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT(2C) antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *International clinical psychopharmacology* 17:239-247.
- Lopes MC, Quera-Salva MA, Guilleminault C (2007) Non-REM sleep instability in patients with major depressive disorder: subjective improvement and improvement of non-REM sleep instability with treatment (Agomelatine). *Sleep medicine* 9:33-41.
- Lopez-Gonzalez MA, Guerrero JM, Delgado F (1997) Presence of the pineal hormone melatonin in rat cochlea: its variations with lighting conditions. *Neuroscience letters* 238:81-83.
- Lopez-Rodriguez F, Wilson CL, Maidment NT, Poland RE, Engel J (2003) Total sleep deprivation increases extracellular serotonin in the rat hippocampus. *Neuroscience* 121:523-530.
- Lorenzetti V, Allen NB, Fornito A, Yucel M (2009) Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. *Journal of affective disorders* 117:1-17.
- Losier BJ, Semba K (1993) Dual projections of single cholinergic and aminergic brainstem neurons to the thalamus and basal forebrain in the rat. *Brain research* 604:41-52.
- Louie K, Wilson MA (2001) Temporally structured replay of awake hippocampal ensemble activity during rapid eye movement sleep. *Neuron* 29:145-156.
- Lowe CH, Hinds DS, Lardner PJ, Justice KE (1967) Natural free-running period in vertebrate animal populations. *Science* 156:531-534.
- Lowry CA (2002) Functional subsets of serotonergic neurones: implications for control of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Journal of neuroendocrinology* 14:911-923.
- Lu J, Bjorkum AA, Xu M, Gaus SE, Shiromani PJ, Saper CB (2002) Selective activation of the extended ventrolateral preoptic nucleus during rapid eye movement sleep. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22:4568-4576.

- Lu J, Greco MA, Shiromani P, Saper CB (2000) Effect of lesions of the ventrolateral preoptic nucleus on NREM and REM sleep. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 20:3830-3842.
- Lu J, Jhou TC, Saper CB (2006) Identification of wake-active dopaminergic neurons in the ventral periaqueductal gray matter. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 26:193-202.
- Lucas G, Spampinato U (2000) Role of striatal serotonin2A and serotonin2C receptor subtypes in the control of in vivo dopamine outflow in the rat striatum. *Journal of neurochemistry* 74:693-701.
- Lucassen PJ, Meerlo P, Naylor AS, van Dam AM, Dayer AG, Fuchs E, Oomen CA, Czeh B (2010) Regulation of adult neurogenesis by stress, sleep disruption, exercise and inflammation: Implications for depression and antidepressant action. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 20:1-17.
- Lucca G, Comim CM, Valvassori SS, Pereira JG, Stertz L, Gavioli EC, Kapczinski F, Quevedo J (2008) Chronic mild stress paradigm reduces sweet food intake in rats without affecting brain derived neurotrophic factor protein levels. *Current neurovascular research* 5:207-213.
- Lundius EG, Sanchez-Alavez M, Ghochani Y, Klaus J, Tabarean IV (2010) Histamine influences body temperature by acting at H1 and H3 receptors on distinct populations of preoptic neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 30:4369-4381.
- Luppi PH, Aston-Jones G, Akaoka H, Chouvet G, Jouvet M (1995) Afferent projections to the rat locus coeruleus demonstrated by retrograde and anterograde tracing with cholera-toxin B subunit and Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *Neuroscience* 65:119-160.
- Luppi PH, Charlety PJ, Fort P, Akaoka H, Chouvet G, Jouvet M (1991) Anatomical and electrophysiological evidence for a glycinergic inhibitory innervation of the rat locus coeruleus. *Neuroscience letters* 128:33-36.
- Luppi PH, Clement O, Sapin E, Peyron C, Gervasoni D, Leger L, Fort P (2012) Brainstem mechanisms of paradoxical (REM) sleep generation. *Pflugers Archiv : European journal of physiology* 463:43-52.
- Luthringer R, Minot R, Toussaint M, Calvi-Gries F, Schaltenbrand N, Macher JP (1995) All-night EEG spectral analysis as a tool for the prediction of clinical response to antidepressant treatment. *Biological psychiatry* 38:98-104.
- Luthringer R, Toussaint M, Schaltenbrand N, Bailey P, Danjou PH, Hackett D, Guichoux JY, Macher JP (1996) A double-blind, placebo-controlled evaluation of the effects of orally administered venlafaxine on sleep in inpatients with major depression. *Psychopharmacology bulletin* 32:637-646.
- Lutter M, Krishnan V, Russo SJ, Jung S, McClung CA, Nestler EJ (2008) Orexin signaling mediates the antidepressant-like effect of calorie restriction. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 28:3071-3075.
- Maccari S, Morley-Fletcher S (2007) Effects of prenatal restraint stress on the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and related behavioural and neurobiological alterations. *Psychoneuroendocrinology* 32 Suppl 1:S10-15.
- Maciag D, Simpson KL, Coppinger D, Lu Y, Wang Y, Lin RC, Paul IA (2006) Neonatal antidepressant exposure has lasting effects on behavior and serotonin circuitry. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 31:47-57.
- Madan V, Brennan FX, Mann GL, Horbal AA, Dunn GA, Ross RJ, Morrison AR (2008) Long-term effect of cued fear conditioning on REM sleep microarchitecture in rats. *Sleep* 31:497-503.
- Madsen PL, Holm S, Vorstrup S, Friberg L, Lassen NA, Wildschjodtz G (1991a) Human regional cerebral blood flow during rapid-eye-movement sleep. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 11:502-507.

- Madsen PL, Schmidt JF, Wildschiodtz G, Friberg L, Holm S, Vorstrup S, Lassen NA (1991b) Cerebral O₂ metabolism and cerebral blood flow in humans during deep and rapid-eye-movement sleep. *J Appl Physiol* (1985) 70:2597-2601.
- Maes M, Westenberg H, Vandoolaeghe E, Demedts P, Wauters A, Neels H, Meltzer HY (1997) Effects of trazodone and fluoxetine in the treatment of major depression: therapeutic pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions through formation of meta-chlorophenylpiperazine. *Journal of clinical psychopharmacology* 17:358-364.
- Magarinos AM, Deslandes A, McEwen BS (1999) Effects of antidepressants and benzodiazepine treatments on the dendritic structure of CA3 pyramidal neurons after chronic stress. *European journal of pharmacology* 371:113-122.
- Magarinos AM, Orchinik M, McEwen BS (1998) Morphological changes in the hippocampal CA3 region induced by non-invasive glucocorticoid administration: a paradox. *Brain research* 809:314-318.
- Mairesse J, Silletti V, Laloux C, Zuena AR, Giovine A, Consolazione M, van Camp G, Malagodi M, Gaetani S, Cianci S, Catalani A, Mennuni G, Mazzetta A, van Reeth O, Gabriel C, Mocaer E, Nicoletti F, Morley-Fletcher S, Maccari S (2012) Chronic agomelatine treatment corrects the abnormalities in the circadian rhythm of motor activity and sleep/wake cycle induced by prenatal restraint stress in adult rats. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum* 1-16.
- Mairesse J, Silletti V, Laloux C, Zuena AR, Giovine A, Consolazione M, van Camp G, Malagodi M, Gaetani S, Cianci S, Catalani A, Mennuni G, Mazzetta A, van Reeth O, Gabriel C, Mocaer E, Nicoletti F, Morley-Fletcher S, Maccari S (2013) Chronic agomelatine treatment corrects the abnormalities in the circadian rhythm of motor activity and sleep/wake cycle induced by prenatal restraint stress in adult rats. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum* 16:323-338.
- Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS (2000) Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 20:9104-9110.
- Malek ZS, Sage D, Pevet P, Raison S (2007) Daily rhythm of tryptophan hydroxylase-2 messenger ribonucleic acid within raphe neurons is induced by corticoid daily surge and modulated by enhanced locomotor activity. *Endocrinology* 148:5165-5172.
- Maloney KJ, Mainville L, Jones BE (1999) Differential c-Fos expression in cholinergic, monoaminergic, and GABAergic cell groups of the pontomesencephalic tegmentum after paradoxical sleep deprivation and recovery. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 19:3057-3072.
- Maloney KJ, Mainville L, Jones BE (2000) c-Fos expression in GABAergic, serotonergic, and other neurons of the pontomedullary reticular formation and raphe after paradoxical sleep deprivation and recovery. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 20:4669-4679.
- Maloney KJ, Mainville L, Jones BE (2002) c-Fos expression in dopaminergic and GABAergic neurons of the ventral mesencephalic tegmentum after paradoxical sleep deprivation and recovery. *The European journal of neuroscience* 15:774-778.
- Manns ID, Lee MG, Modirrousta M, Hou YP, Jones BE (2003) Alpha 2 adrenergic receptors on GABAergic, putative sleep-promoting basal forebrain neurons. *The European journal of neuroscience* 18:723-727.
- Maquet P (1995) Sleep function(s) and cerebral metabolism. *Behavioural brain research* 69:75-83.
- Maquet P, Laureys S, Peigneux P, Fuchs S, Petiau C, Phillips C, Aerts J, Del Fiore G, Degueldre C, Meulemans T, Luxen A, Franck G, Van Der Linden M, Smith C, Cleeremans A (2000) Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nature neuroscience* 3:831-836.

- Marchant NJ, Millan EZ, McNally GP (2012) The hypothalamus and the neurobiology of drug seeking. *Cellular and molecular life sciences* : CMLS 69:581-597.
- Marcilhac A, Maurel D, Anglade G, Ixart G, Mekaouche M, Hery F, Siaud P (1997) Effects of bilateral olfactory bulbectomy on circadian rhythms of ACTH, corticosterone, motor activity and body temperature in male rats. *Archives of physiology and biochemistry* 105:552-559.
- Marrocco J, Reynaert ML, Gatta E, Gabriel C, Mocaer E, Di Prisco S, Meregá E, Pittaluga A, Nicoletti F, Maccari S, Morley-Fletcher S, Mairesse J (2014) The effects of antidepressant treatment in prenatally stressed rats support the glutamatergic hypothesis of stress-related disorders. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 34:2015-2024.
- Marrosu F, Gessa GL, Giagheddu M, Fratta W (1990) Corticotropin-releasing factor (CRF) increases paradoxical sleep (PS) rebound in PS-deprived rats. *Brain research* 515:315-318.
- Marsh DJ, Weingarth DT, Novi DE, Chen HY, Trumbauer ME, Chen AS, Guan XM, Jiang MM, Feng Y, Camacho RE, Shen Z, Frazier EG, Yu H, Metzger JM, Kuca SJ, Shearman LP, Gopal-Truter S, MacNeil DJ, Strack AM, MacIntyre DE, Van der Ploeg LH, Qian S (2002) Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99:3240-3245.
- Marshall L, Helgadottir H, Molle M, Born J (2006) Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature* 444:610-613.
- Martin CB, Hamon M, Lanfumey L, Mongeau R (2014) Controversies on the role of 5-HT(2C) receptors in the mechanisms of action of antidepressant drugs. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 42:208-223.
- Martin JR, Ballard TM, Higgins GA (2002) Influence of the 5-HT2C receptor antagonist, SB-242084, in tests of anxiety. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 71:615-625.
- Martin JR, Bos M, Jenck F, Moreau J, Mutel V, Sleight AJ, Wichmann J, Andrews JS, Berendsen HH, Broekkamp CL, Ruigt GS, Kohler C, Delft AM (1998a) 5-HT2C receptor agonists: pharmacological characteristics and therapeutic potential. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 286:913-924.
- Martin P, Carlsson ML, Hjorth S (1998b) Systemic PCP treatment elevates brain extracellular 5-HT: a microdialysis study in awake rats. *Neuroreport* 9:2985-2988.
- Martinet L, Guardiola-Lemaitre B, Mocaer E (1996) Entrainment of circadian rhythms by S-20098, a melatonin agonist, is dose and plasma concentration dependent. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 54:713-718.
- Mathew SJ (2008) Treatment-resistant depression: recent developments and future directions. *Depression and anxiety* 25:989-992.
- Matsubara T, Funato H, Kobayashi A, Nobumoto M, Watanabe Y (2006) Reduced Glucocorticoid Receptor alpha Expression in Mood Disorder Patients and First-Degree Relatives. *Biological psychiatry* 59:689-695.
- Matsuo S, Jang IS, Nabekura J, Akaike N (2003) alpha 2-Adrenoceptor-mediated presynaptic modulation of GABAergic transmission in mechanically dissociated rat ventrolateral preoptic neurons. *Journal of neurophysiology* 89:1640-1648.
- Matthews K, Forbes N, Reid IC (1995) Sucrose consumption as an hedonic measure following chronic unpredictable mild stress. *Physiology & behavior* 57:241-248.
- Matza LS, Revicki DA, Davidson JR, Stewart JW (2003) Depression with atypical features in the National Comorbidity Survey: classification, description, and consequences. *Archives of general psychiatry* 60:817-826.
- Mayer JL, Klumpers L, Maslam S, de Kloet ER, Joels M, Lucassen PJ (2006) Brief treatment with the glucocorticoid receptor antagonist mifepristone normalises the corticosterone-induced reduction of adult hippocampal neurogenesis. *Journal of neuroendocrinology* 18:629-631.
- Mayers AG, Baldwin DS (2005) Antidepressants and their effect on sleep. *Human psychopharmacology* 20:533-559.

- McCormick DA (1992) Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 9:212-223.
- McEwen BS (1999) Stress and hippocampal plasticity. *Annual review of neuroscience* 22:105-122.
- McEwen BS (2007) Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological reviews* 87:873-904.
- McEwen BS, Olie JP (2005) Neurobiology of mood, anxiety, and emotions as revealed by studies of a unique antidepressant: tianeptine. *Molecular psychiatry* 10:525-537.
- McEwen BS, Sapolsky RM (1995) Stress and cognitive function. *Current opinion in neurobiology* 5:205-216.
- McGinty D, Szymusiak R (2000) The sleep-wake switch: A neuronal alarm clock. *Nature medicine* 6:510-511.
- McGinty DJ, Harper RM (1976) Dorsal raphe neurons: depression of firing during sleep in cats. *Brain research* 101:569-575.
- McGinty DJ, Serman MB (1968) Sleep suppression after basal forebrain lesions in the cat. *Science* 160:1253-1255.
- McKay LI, Cidlowski JA (1998) Cross-talk between nuclear factor-kappa B and the steroid hormone receptors: mechanisms of mutual antagonism. *Molecular endocrinology* 12:45-56.
- McKenna JT, Tartar JL, Ward CP, Thakkar MM, Cordeira JW, McCarley RW, Strecker RE (2007) Sleep fragmentation elevates behavioral, electrographic and neurochemical measures of sleepiness. *Neuroscience* 146:1462-1473.
- Meddis R (1975) On the function of sleep. *Animal behaviour* 23:676-691.
- Meerlo P, de Bruin EA, Strijkstra AM, Daan S (2001a) A social conflict increases EEG slow-wave activity during subsequent sleep. *Physiology & behavior* 73:331-335.
- Meerlo P, Easton A, Bergmann BM, Turek FW (2001b) Restraint increases prolactin and REM sleep in C57BL/6J mice but not in BALB/cJ mice. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* 281:R846-854.
- Meerlo P, Koehl M, van der Borght K, Turek FW (2002) Sleep restriction alters the hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress. *Journal of neuroendocrinology* 14:397-402.
- Meerlo P, Mistlberger RE, Jacobs BL, Heller HC, McGinty D (2009) New neurons in the adult brain: the role of sleep and consequences of sleep loss. *Sleep medicine reviews* 13:187-194.
- Meerlo P, Pragt BJ, Daan S (1997) Social stress induces high intensity sleep in rats. *Neuroscience letters* 225:41-44.
- Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF, Mullington JM (2004) Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology* 43:678-683.
- Meier AH (1976) Daily variation in concentration of plasma corticosteroid in hypophysectomized rats. *Endocrinology* 98:1475-1479.
- Mendelson WB, Gillin JC, Dawson SD, Lewy AJ, Wyatt RJ (1980) Effects of melatonin and propranolol on sleep of the rat. *Brain research* 201:240-244.
- Mendlewicz J, Linkowski P, Branchey L, Weinberg U, Weitzman ED, Branchey M (1979) Abnormal 24 hour pattern of melatonin secretion in depression. *Lancet* 2:1362.
- Meyer-Bernstein EL, Jetton AE, Matsumoto SI, Markuns JF, Lehman MN, Bittman EL (1999) Effects of suprachiasmatic transplants on circadian rhythms of neuroendocrine function in golden hamsters. *Endocrinology* 140:207-218.
- Meyer JH, Ginovart N, Boovariwala A, Sagrati S, Hussey D, Garcia A, Young T, Praschak-Rieder N, Wilson AA, Houle S (2006) Elevated monoamine oxidase a levels in the brain: an explanation for the monoamine imbalance of major depression. *Archives of general psychiatry* 63:1209-1216.
- Miczek KA, Yap JJ, Covington HE, 3rd (2008) Social stress, therapeutics and drug abuse: preclinical models of escalated and depressed intake. *Pharmacology & therapeutics* 120:102-128.
- Mikkelsen JD, Hauser F, deLecea L, Sutcliffe JG, Kilduff TS, Calgari C, Pevet P, Simonneaux V (2001) Hypocretin (orexin) in the rat pineal gland: a central transmitter with effects on

- noradrenaline-induced release of melatonin. *The European journal of neuroscience* 14:419-425.
- Mikkelsen JD, Panula P, Moller M (1992) Histamine-immunoreactive nerve fibers in the rat pineal gland: evidence for a histaminergic central innervation. *Brain research* 597:200-208.
- Mileykovskiy BY, Kiyashchenko LI, Siegel JM (2005) Behavioral correlates of activity in identified hypocretin/orexin neurons. *Neuron* 46:787-798.
- Millan MJ (2006) Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: Conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. *Pharmacology & therapeutics* 110:135-370.
- Millan MJ, Brocco M, Gobert A, Dekeyne A (2005) Anxiolytic properties of agomelatine, an antidepressant with melatonergic and serotonergic properties: role of 5-HT_{2C} receptor blockade. *Psychopharmacology* 177:448-458.
- Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, Dekeyne A, Newman-Tancredi A, Pasteau V, Rivet JM, Cussac D (2003) The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 306:954-964.
- Millan MJ, Gobert A, Rivet JM, Adhumeau-Auclair A, Cussac D, Newman-Tancredi A, Dekeyne A, Nicolas JP, Lejeune F (2000) Mirtazapine enhances frontocortical dopaminergic and corticolimbic adrenergic, but not serotonergic, transmission by blockade of alpha₂-adrenergic and serotonin_{2C} receptors: a comparison with citalopram. *The European journal of neuroscience* 12:1079-1095.
- Millan MJ, Marin P, Kamal M, Jockers R, Chanrion B, Labasque M, Bockaert J, Mannoury la Cour C (2011) The melatonergic agonist and clinically active antidepressant, agomelatine, is a neutral antagonist at 5-HT_{2C} receptors. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum* 14:768-783.
- Mineka S, Watson D, Clark LA (1998) Comorbidity of anxiety and unipolar mood disorders. *Annual review of psychology* 49:377-412.
- Mineur YS, Prasol DJ, Belzung C, Crusio WE (2003) Agonistic behavior and unpredictable chronic mild stress in mice. *Behavior genetics* 33:513-519.
- Mirescu C, Peters JD, Gould E (2004) Early life experience alters response of adult neurogenesis to stress. *Nature neuroscience* 7:841-846.
- Mirescu C, Peters JD, Noiman L, Gould E (2006) Sleep deprivation inhibits adult neurogenesis in the hippocampus by elevating glucocorticoids. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103:19170-19175.
- Mitchell PJ, Redfern PH (2005) Animal models of depressive illness: the importance of chronic drug treatment. *Current pharmaceutical design* 11:171-203.
- Mitra R, Ferguson D, Sapolsky RM (2009) Mineralocorticoid receptor overexpression in basolateral amygdala reduces corticosterone secretion and anxiety. *Biological psychiatry* 66:686-690.
- Mitra R, Sapolsky RM (2008) Acute corticosterone treatment is sufficient to induce anxiety and amygdaloid dendritic hypertrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105:5573-5578.
- Mizoguchi K, Ishige A, Aburada M, Tabira T (2003) Chronic stress attenuates glucocorticoid negative feedback: involvement of the prefrontal cortex and hippocampus. *Neuroscience* 119:887-897.
- Mizoguchi K, Yuzurihara M, Ishige A, Sasaki H, Chui DH, Tabira T (2001) Chronic stress differentially regulates glucocorticoid negative feedback response in rats. *Psychoneuroendocrinology* 26:443-459.
- Mochizuki T, Crocker A, McCormack S, Yanagisawa M, Sakurai T, Scammell TE (2004) Behavioral state instability in orexin knock-out mice. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 24:6291-6300.

- Mochizuki T, Yamatodani A, Okakura K, Takemura M, Inagaki N, Wada H (1991) In vivo release of neuronal histamine in the hypothalamus of rats measured by microdialysis. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* 343:190-195.
- Moller-Levet CS, Archer SN, Bucca G, Laing EE, Slak A, Kabiljo R, Lo JC, Santhi N, von Schantz M, Smith CP, Dijk DJ (2013) Effects of insufficient sleep on circadian rhythmicity and expression amplitude of the human blood transcriptome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110:E1132-1141.
- Moller M, Baeres FM (2002) The anatomy and innervation of the mammalian pineal gland. *Cell and tissue research* 309:139-150.
- Monaca C, Boutrel B, Hen R, Hamon M, Adrien J (2003) 5-HT 1A/1B receptor-mediated effects of the selective serotonin reuptake inhibitor, citalopram, on sleep: studies in 5-HT 1A and 5-HT 1B knockout mice. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 28:850-856.
- Montgomery SA, Asberg M (1979) A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 134:382-389.
- Monti JM (2011) Serotonin control of sleep-wake behavior. *Sleep medicine reviews* 15:269-281.
- Monti JM, Jantos H (1992) Dose-dependent effects of the 5-HT_{1A} receptor agonist 8-OH-DPAT on sleep and wakefulness in the rat. *Journal of sleep research* 1:169-175.
- Monti JM, Jantos H (2003) Differential effects of the 5-HT_{1A} receptor agonist flesinoxan given locally or systemically on REM sleep in the rat. *European journal of pharmacology* 478:121-130.
- Monti JM, Jantos H (2006a) Effects of activation and blockade of 5-HT_{2A/2C} receptors in the dorsal raphe nucleus on sleep and waking in the rat. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 30:1189-1195.
- Monti JM, Jantos H (2006b) Effects of the serotonin 5-HT_{2A/2C} receptor agonist DOI and of the selective 5-HT_{2A} or 5-HT_{2C} receptor antagonists EMD 281014 and SB-243213, respectively, on sleep and waking in the rat. *European journal of pharmacology* 553:163-170.
- Monti JM, Jantos H (2011) Effects of the 5-HT₆ receptor antagonists SB-399885 and RO-4368554 and of the 5-HT_{2A} receptor antagonist EMD 281014 on sleep and wakefulness in the rat during both phases of the light-dark cycle. *Behavioural brain research* 216:381-388.
- Monti JM, Jantos H, Lagos P (2010) Activation of serotonin 5-HT_{1B} receptor in the dorsal raphe nucleus affects REM sleep in the rat. *Behavioural brain research* 206:8-16.
- Monti JM, Jantos H, Monti D (2001) Evidence of melatonin involvement in pindolol-induced suppression of REM sleep. *Journal of neural transmission* 108:1-9.
- Monti JM, Jantos H, Monti D (2002) Increased REM sleep after intra-dorsal raphe nucleus injection of flesinoxan or 8-OHDPAT: prevention with WAY 100635. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 12:47-55.
- Monti JM, Leopoldo M, Jantos H (2008) The serotonin 5-HT₇ receptor agonist LP-44 microinjected into the dorsal raphe nucleus suppresses REM sleep in the rat. *Behavioural brain research* 191:184-189.
- Monti JM, Monti D, Jantos H, Ponzoni A (1995) Effects of selective activation of the 5-HT_{1B} receptor with CP-94,253 on sleep and wakefulness in the rat. *Neuropharmacology* 34:1647-1651.
- Montkowski A, Barden N, Wotjak C, Stec I, Ganster J, Meaney M, Engelmann M, Reul JM, Landgraf R, Holsboer F (1995) Long-term antidepressant treatment reduces behavioural deficits in transgenic mice with impaired glucocorticoid receptor function. *Journal of neuroendocrinology* 7:841-845.
- Monzon ME, de Souza MM, Izquierdo LA, Izquierdo I, Barros DM, de Barioglio SR (1999) Melanin-concentrating hormone (MCH) modifies memory retention in rats. *Peptides* 20:1517-1519.
- Moore RY, Eichler VB (1972) Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain research* 42:201-206.
- Morairty SR, Revel FG, Malherbe P, Moreau JL, Valladao D, Wettstein JG, Kilduff TS, Borroni E (2012) Dual hypocretin receptor antagonism is more effective for sleep promotion than antagonism of either receptor alone. *PloS one* 7:e39131.

- Moreau JL, Huber G (1999) Central adenosine A(2A) receptors: an overview. *Brain research Brain research reviews* 31:65-82.
- Morgan PJ, Barrett P, Howell HE, Helliwell R (1994) Melatonin receptors: localization, molecular pharmacology and physiological significance. *Neurochemistry international* 24:101-146.
- Morganstern I, Chang GQ, Chen YW, Barson JR, Zhiyu Y, Hoebel BG, Leibowitz SF (2010) Role of melanin-concentrating hormone in the control of ethanol consumption: Region-specific effects revealed by expression and injection studies. *Physiology & behavior* 101:428-437.
- Morley-Fletcher S, Mairesse J, Soumier A, Banasr M, Fagioli F, Gabriel C, Mocaer E, Daszuta A, McEwen B, Nicoletti F, Maccari S (2011) Chronic agomelatine treatment corrects behavioral, cellular, and biochemical abnormalities induced by prenatal stress in rats. *Psychopharmacology* 217:301-313.
- Moruzzi G, Magoun HW (1949) Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1:455-473.
- Mouret J, Coindet J, Chouvet G (1974) [Effect of pinealectomy on sleep stages and rhythms of the male rat]. *Brain research* 81:97-105.
- Mrazek DA, Rush AJ, Biernacka JM, O'Kane DJ, Cunningham JM, Wieben ED, Schaid DJ, Drews MS, Courson VL, Snyder KA, Black JL, 3rd, Weinshilboum RM (2009) SLC6A4 variation and citalopram response. *American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 150B:341-351.
- Mrdalj J, Pallesen S, Milde AM, Jellestad FK, Murison R, Ursin R, Bjorvatn B, Gronli J (2013) Early and later life stress alter brain activity and sleep in rats. *PloS one* 8:e69923.
- Mukhametov LM, Liamin OI, Poliakova IG (1984) [Sleep and wakefulness in *Callorhinus ursinus*]. *Zhurnal vysshei nervnoi deiatelnosti imeni I P Pavlova* 34:465-471.
- Munoz E, Brewer M, Baler R (2006) Modulation of BMAL/CLOCK/E-Box complex activity by a CT-rich cis-acting element. *Molecular and cellular endocrinology* 252:74-81.
- Murck H, Nickel T, Kunzel H, Antonijevic IA, Schill J, Zobel A, Steiger A, Sonntag A, Holsboer F (2003) State markers of depression in sleep EEG: dependency on drug and gender in patients treated with tianeptine or paroxetine. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 28:348-358.
- Murillo-Rodriguez E, Blanco-Centurion C, Gerashchenko D, Salin-Pascual RJ, Shiromani PJ (2004) The diurnal rhythm of adenosine levels in the basal forebrain of young and old rats. *Neuroscience* 123:361-370.
- Murphy DL, Moya PR (2011) Human serotonin transporter gene (SLC6A4) variants: their contributions to understanding pharmacogenomic and other functional GxG and GxE differences in health and disease. *Current opinion in pharmacology* 11:3-10.
- Murray F, Smith DW, Hutson PH (2008) Chronic low dose corticosterone exposure decreased hippocampal cell proliferation, volume and induced anxiety and depression like behaviours in mice. *European journal of pharmacology* 583:115-127.
- Nader N, Chrousos GP, Kino T (2010) Interactions of the circadian CLOCK system and the HPA axis. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 21:277-286.
- Nair NP, Hariharasubramanian N, Pilapil C (1984) Circadian rhythm of plasma melatonin in endogenous depression. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 8:715-718.
- Nakashiba T, Buhl DL, McHugh TJ, Tonegawa S (2009) Hippocampal CA3 output is crucial for ripple-associated reactivation and consolidation of memory. *Neuron* 62:781-787.
- Nauta WJ (1946) Hypothalamic regulation of sleep in rats; an experimental study. *Journal of neurophysiology* 9:285-316.
- Nemeroff CB (1996) The corticotropin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression: new findings and new directions. *Molecular psychiatry* 1:336-342.
- Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G, Walleus H, Karlsson I, Eklund K, Kilts CD, Loosen PT, Vale W (1984) Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 226:1342-1344.

- Nestler EJ, Gould E, Manji H, Buncan M, Duman RS, Greshenfeld HK, Hen R, Koester S, Lederhendler I, Meaney M, Robbins T, Winsky L, Zalcman S (2002) Preclinical models: status of basic research in depression. *Biological psychiatry* 52:503-528.
- Nestler EJ, Hyman SE (2010) Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nature neuroscience* 13:1161-1169.
- Ni YG, Miledi R (1997) Blockage of 5HT_{2C} serotonin receptors by fluoxetine (Prozac). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94:2036-2040.
- Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS (1996) Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 16:2365-2372.
- Nicolaides NC, Galata Z, Kino T, Chrousos GP, Charmandari E (2010) The human glucocorticoid receptor: molecular basis of biologic function. *Steroids* 75:1-12.
- Niijima A, Nagai K, Nagai N, Akagawa H (1993) Effects of light stimulation on the activity of the autonomic nerves in anesthetized rats. *Physiology & behavior* 54:555-561.
- Nir Y, Staba RJ, Andrillon T, Vyazovskiy VV, Cirelli C, Fried I, Tononi G (2011) Regional slow waves and spindles in human sleep. *Neuron* 70:153-169.
- Nishida M, Walker MP (2007) Daytime naps, motor memory consolidation and regionally specific sleep spindles. *PloS one* 2:e341.
- Nishino S, Sakurai E, Nevsimalova S, Yoshida Y, Watanabe T, Yanai K, Mignot E (2009) Decreased CSF histamine in narcolepsy with and without low CSF hypocretin-1 in comparison to healthy controls. *Sleep* 32:175-180.
- Nissen C, Feige B, König A, Voderholzer U, Berger M, Riemann D (2001) Delta sleep ratio as a predictor of sleep deprivation response in major depression. *Journal of psychiatric research* 35:155-163.
- Nitz D, Siegel J (1997a) GABA release in the dorsal raphe nucleus: role in the control of REM sleep. *The American journal of physiology* 273:R451-455.
- Nitz D, Siegel JM (1996) GABA release in posterior hypothalamus across sleep-wake cycle. *The American journal of physiology* 271:R1707-1712.
- Nitz D, Siegel JM (1997b) GABA release in the locus coeruleus as a function of sleep/wake state. *Neuroscience* 78:795-801.
- Nitz DA, van Swinderen B, Tononi G, Greenspan RJ (2002) Electrophysiological correlates of rest and activity in *Drosophila melanogaster*. *Current biology : CB* 12:1934-1940.
- Nocjar C, Zhang J, Feng P, Panksepp J (2012) The social defeat animal model of depression shows diminished levels of orexin in mesocortical regions of the dopamine system, and of dynorphin and orexin in the hypothalamus. *Neuroscience* 218:138-153.
- Nofzinger EA, Reynolds CF, 3rd, Thase ME, Frank E, Jennings JR, Fasiczka AL, Sullivan LR, Kupfer DJ (1995) REM sleep enhancement by bupropion in depressed men. *The American journal of psychiatry* 152:274-276.
- Norman TR, Cranston I, Irons JA, Gabriel C, Dekeyne A, Millan MJ, Mocaer E (2012) Agomelatine suppresses locomotor hyperactivity in olfactory bulbectomised rats: a comparison to melatonin and to the 5-HT(2c) antagonist, S32006. *European journal of pharmacology* 674:27-32.
- Novak CM, Nunez AA (1998) Daily rhythms in Fos activity in the rat ventrolateral preoptic area and midline thalamic nuclei. *The American journal of physiology* 275:R1620-1626.
- Novati A, Hulshof HJ, Koolhaas JM, Lucassen PJ, Meerlo P (2011) Chronic sleep restriction causes a decrease in hippocampal volume in adolescent rats, which is not explained by changes in glucocorticoid levels or neurogenesis. *Neuroscience* 190:145-155.
- O'Keane V, Frodl T, Dinan TG (2012) A review of Atypical depression in relation to the course of depression and changes in HPA axis organization. *Psychoneuroendocrinology* 37:1589-1599.
- O'Neil MF, Moore NA (2003) Animal models of depression: are there any? *Human psychopharmacology* 18:239-254.
- Ochiishi T, Chen L, Yukawa A, Saitoh Y, Sekino Y, Arai T, Nakata H, Miyamoto H (1999) Cellular localization of adenosine A1 receptors in rat forebrain: immunohistochemical analysis using

- adenosine A1 receptor-specific monoclonal antibody. *The Journal of comparative neurology* 411:301-316.
- Ochoa-Sanchez R, Comai S, Lacoste B, Bambico FR, Dominguez-Lopez S, Spadoni G, Rivara S, Bedini A, Angeloni D, Fraschini F, Mor M, Tarzia G, Descarries L, Gobbi G (2011) Promotion of non-rapid eye movement sleep and activation of reticular thalamic neurons by a novel MT2 melatonin receptor ligand. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 31:18439-18452.
- Ochoa-Sanchez R, Comai S, Spadoni G, Bedini A, Tarzia G, Gobbi G (2014) Melatonin, selective and non-selective MT1/MT2 receptors agonists: differential effects on the 24-h vigilance states. *Neuroscience letters* 561:156-161.
- Ochoa-Sanchez R, Rainer Q, Comai S, Spadoni G, Bedini A, Rivara S, Fraschini F, Mor M, Tarzia G, Gobbi G (2012) Anxiolytic effects of the melatonin MT(2) receptor partial agonist UCM765: comparison with melatonin and diazepam. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 39:318-325.
- Oitzl MS, Reichardt HM, Joels M, de Kloet ER (2001) Point mutation in the mouse glucocorticoid receptor preventing DNA binding impairs spatial memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98:12790-12795.
- Okugawa G, Omori K, Suzukawa J, Fujiseki Y, Kinoshita T, Inagaki C (1999) Long-term treatment with antidepressants increases glucocorticoid receptor binding and gene expression in cultured rat hippocampal neurones. *Journal of neuroendocrinology* 11:887-895.
- Olie JP, Kasper S (2007) Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT2C antagonistic properties, in major depressive disorder. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum* 10:661-673.
- Olivier B, Soudijn W, van Wijngaarden I (2000) Serotonin, dopamine and norepinephrine transporters in the central nervous system and their inhibitors. *Progress in drug research Fortschritte der Arzneimittelforschung Progres des recherches pharmaceutiques* 54:59-119.
- Onoe H, Sakai K (1995) Kainate receptors: a novel mechanism in paradoxical (REM) sleep generation. *Neuroreport* 6:353-356.
- Oomen CA, Mayer JL, de Kloet ER, Joels M, Lucassen PJ (2007) Brief treatment with the glucocorticoid receptor antagonist mifepristone normalizes the reduction in neurogenesis after chronic stress. *The European journal of neuroscience* 26:3395-3401.
- Opal MD, Klenotich SC, Morais M, Bessa J, Winkle J, Doukas D, Kay LJ, Sousa N, Dulawa SM (2013) Serotonin 2C receptor antagonists induce fast-onset antidepressant effects. *Molecular psychiatry*.
- Opp M, Obal F, Jr., Krueger JM (1989) Corticotropin-releasing factor attenuates interleukin 1-induced sleep and fever in rabbits. *The American journal of physiology* 257:R528-535.
- Opp MR (1997) Rat strain differences suggest a role for corticotropin-releasing hormone in modulating sleep. *Physiology & behavior* 63:67-74.
- Opp MR, Postlethwaite AE, Seyer JM, Krueger JM (1992) Interleukin 1 receptor antagonist blocks somnogenic and pyrogenic responses to an interleukin 1 fragment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89:3726-3730.
- Oster H, Damerow S, Kiessling S, Jakubcakova V, Abraham D, Tian J, Hoffmann MW, Eichele G (2006) The circadian rhythm of glucocorticoids is regulated by a gating mechanism residing in the adrenal cortical clock. *Cell metabolism* 4:163-173.
- Ott GE, Rao U, Lin KM, Gertsik L, Poland RE (2004) Effect of treatment with bupropion on EEG sleep: relationship to antidepressant response. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum* 7:275-281.
- Ott GE, Rao U, Nuccio I, Lin KM, Poland RE (2002) Effect of bupropion-SR on REM sleep: relationship to antidepressant response. *Psychopharmacology* 165:29-36.
- Ottaway CA, Husband AJ (1992) Central nervous system influences on lymphocyte migration. *Brain, behavior, and immunity* 6:97-116.

- Ottenweller JE, Meier AH (1982) Adrenal innervation may be an extrapituitary mechanism able to regulate adrenocortical rhythmicity in rats. *Endocrinology* 111:1334-1338.
- Ou XM, Storrington JM, Kushwaha N, Albert PR (2001) Heterodimerization of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors at a novel negative response element of the 5-HT_{1A} receptor gene. *The Journal of biological chemistry* 276:14299-14307.
- Overstreet DH (1993) The Flinders sensitive line rats: a genetic animal model of depression. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 17:51-68.
- Overstreet DH, Friedman E, Mathe AA, Yadid G (2005) The Flinders Sensitive Line rat: a selectively bred putative animal model of depression. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 29:739-759.
- Owens MJ, Knight DL, Nemeroff CB (2001) Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. *Biological psychiatry* 50:345-350.
- Paizanis E, Renoir T, Lelievre V, Saurini F, Melfort M, Gabriel C, Barden N, Mocaer E, Hamon M, Lanfumey L (2010) Behavioural and neuroplastic effects of the new-generation antidepressant agomelatine compared to fluoxetine in glucocorticoid receptor-impaired mice. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum* 13:759-774.
- Palvimäki EP, Roth BL, Majasuo H, Laakso A, Kuoppamäki M, Syvälahti E, Hietala J (1996) Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with the serotonin 5-HT_{2c} receptor. *Psychopharmacology* 126:234-240.
- Pan L, Gilbert F (1992) Activation of 5-HT_{1A} receptor subtype in the paraventricular nuclei of the hypothalamus induces CRH and ACTH release in the rat. *Neuroendocrinology* 56:797-802.
- Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Cardinali DP, Monti MJ (2006) Could agomelatine be the ideal antidepressant? *Expert review of neurotherapeutics* 6:1595-1608.
- Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, Spence DW, Maestroni GJ, Zisapel N, Cardinali DP (2008) Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Progress in neurobiology* 85:335-353.
- Pang CS, Tsang SF, Yang JC (2001) Effects of melatonin, morphine and diazepam on formalin-induced nociception in mice. *Life sciences* 68:943-951.
- Panula P, Airaksinen MS, Pirvola U, Kotilainen E (1990) A histamine-containing neuronal system in human brain. *Neuroscience* 34:127-132.
- Panula P, Nuutinen S (2013) The histaminergic network in the brain: basic organization and role in disease. *Nature reviews Neuroscience* 14:472-487.
- Papakostas GI, Worthington JJ, 3rd, Iosifescu DV, Kinrys G, Burns AM, Fisher LB, Homberger CH, Mischoulon D, Fava M (2006) The combination of duloxetine and bupropion for treatment-resistant major depressive disorder. *Depression and anxiety* 23:178-181.
- Papoulos DF, Edwards E, Marmur R, Lachman HM, Henn FA (1993) Effects of the antiglucocorticoid RU 38486 on the induction of learned helpless behavior in Sprague-Dawley rats. *Brain research* 615:304-309.
- Papp M, Gruca P, Boyer PA, Mocaer E (2003) Effect of agomelatine in the chronic mild stress model of depression in the rat. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 28:694-703.
- Papp M, Litwa E, Gruca P, Mocaer E (2006) Anxiolytic-like activity of agomelatine and melatonin in three animal models of anxiety. *Behavioural pharmacology* 17:9-18.
- Pare D, Smith Y, Parent A, Steriade M (1988) Projections of brainstem core cholinergic and non-cholinergic neurons of cat to intralaminar and reticular thalamic nuclei. *Neuroscience* 25:69-86.
- Pariante CM (2003) Depression, stress and the adrenal axis. *Journal of neuroendocrinology* 15:811-812.
- Pariante CM (2009) Risk factors for development of depression and psychosis. Glucocorticoid receptors and pituitary implications for treatment with antidepressant and glucocorticoids. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1179:144-152.

- Pariante CM, Lightman SL (2008) The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends in neurosciences* 31:464-468.
- Pariante CM, Miller AH (2001) Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biological psychiatry* 49:391-404.
- Parker G, Malhi G, Hadzi-Pavlovic D, Parker K (2006) Sleeping in? The impact of age and depressive sub-type on hypersomnia. *Journal of affective disorders* 90:73-76.
- Parker G, Roy K, Mitchell P, Wilhelm K, Malhi G, Hadzi-Pavlovic D (2002) Atypical depression: a reappraisal. *The American journal of psychiatry* 159:1470-1479.
- Parks GS, Olivas ND, Ikrar T, Sanathara NM, Wang L, Wang Z, Civelli O, Xu X (2014) Histamine inhibits the melanin-concentrating hormone system: implications for sleep and arousal. *The Journal of physiology* 592:2183-2196.
- Pavlidis C, Winson J (1989) Influences of hippocampal place cell firing in the awake state on the activity of these cells during subsequent sleep episodes. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 9:2907-2918.
- Pawlyk AC, Jha SK, Brennan FX, Morrison AR, Ross RJ (2005) A rodent model of sleep disturbances in posttraumatic stress disorder: the role of context after fear conditioning. *Biological psychiatry* 57:268-277.
- Pego JM, Morgado P, Pinto LG, Cerqueira JJ, Almeida OF, Sousa N (2008) Dissociation of the morphological correlates of stress-induced anxiety and fear. *The European journal of neuroscience* 27:1503-1516.
- Peiffer A, Veilleux S, Barden N (1991) Antidepressant and other centrally acting drugs regulate glucocorticoid receptor messenger RNA levels in rat brain. *Psychoneuroendocrinology* 16:505-515.
- Penalva RG, Lancel M, Flachskamm C, Reul JM, Holsboer F, Linthorst AC (2003) Effect of sleep and sleep deprivation on serotonergic neurotransmission in the hippocampus: a combined in vivo microdialysis/EEG study in rats. *The European journal of neuroscience* 17:1896-1906.
- Pepin MC, Beaulieu S, Barden N (1989) Antidepressants regulate glucocorticoid receptor messenger RNA concentrations in primary neuronal cultures. *Brain research Molecular brain research* 6:77-83.
- Pepin MC, Pothier F, Barden N (1992) Impaired type II glucocorticoid-receptor function in mice bearing antisense RNA transgene. *Nature* 355:725-728.
- Pereira AM, Tiemensma J, Romijn JA (2010) Neuropsychiatric disorders in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 92 Suppl 1:65-70.
- Perlis ML, Giles DE, Buysse DJ, Thase ME, Tu X, Kupfer DJ (1997) Which depressive symptoms are related to which sleep electroencephalographic variables? *Biological psychiatry* 42:904-913.
- Perona MT, Waters S, Hall FS, Sora I, Lesch KP, Murphy DL, Caron M, Uhl GR (2008) Animal models of depression in dopamine, serotonin, and norepinephrine transporter knockout mice: prominent effects of dopamine transporter deletions. *Behavioural pharmacology* 19:566-574.
- Perreau-Lenz S, Kalsbeek A, Garidou ML, Wortel J, van der Vliet J, van Heijningen C, Simonneaux V, Pevet P, Buijs RM (2003) Suprachiasmatic control of melatonin synthesis in rats: inhibitory and stimulatory mechanisms. *The European journal of neuroscience* 17:221-228.
- Perret M, Aujard F, Seguy M, Schilling A (2003) Olfactory bulbectomy modifies photic entrainment and circadian rhythms of body temperature and locomotor activity in a nocturnal primate. *Journal of biological rhythms* 18:392-401.
- Peterson MJ, Benca RM (2006) Sleep in mood disorders. *The Psychiatric clinics of North America* 29:1009-1032; abstract ix.
- Petit L, Lacroix I, de Coppet P, Strosberg AD, Jockers R (1999) Differential signaling of human Mel1a and Mel1b melatonin receptors through the cyclic guanosine 3'-5'-monophosphate pathway. *Biochemical pharmacology* 58:633-639.
- Peyron C, Sapin E, Leger L, Luppi PH, Fort P (2009) Role of the melanin-concentrating hormone neuropeptide in sleep regulation. *Peptides* 30:2052-2059.

- Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, Kilduff TS (1998) Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 18:9996-10015.
- Pflug B, Tolle R (1971) Disturbance of the 24-hour rhythm in endogenous depression and the treatment of endogenous depression by sleep deprivation. *International pharmacopsychiatry* 6:187-196.
- Philbert J, Pichat P, Beeske S, Decobert M, Belzung C, Griebel G (2011) Acute inescapable stress exposure induces long-term sleep disturbances and avoidance behavior: a mouse model of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Behavioural brain research* 221:149-154.
- Pieper DR, Lobocki CA (1991) Olfactory bulbectomy lengthens circadian period of locomotor activity in golden hamsters. *The American journal of physiology* 261:R973-978.
- Pitrosky B, Kirsch R, Malan A, Mocaer E, Pevet P (1999) Organization of rat circadian rhythms during daily infusion of melatonin or S20098, a melatonin agonist. *The American journal of physiology* 277:R812-828.
- Pittenger C, Duman RS (2008) Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 33:88-109.
- Pjrek E, Winkler D, Konstantinidis A, Willeit M, Praschak-Rieder N, Kasper S (2007) Agomelatine in the treatment of seasonal affective disorder. *Psychopharmacology* 190:575-579.
- Poignant JC (1979) [Amineptine, a new antidepressant: pharmacological review (author's transl)]. *L'Encephale* 5:709-720.
- Poirier MF, Galinowski A, Amado I, Longevialle R, Bourdel MC, Tournoux A, Serre C, Loo H (2004) Double-blind comparative study of the action of repeated administration of milnacipran versus placebo on cognitive functions in healthy volunteers. *Human psychopharmacology* 19:1-7.
- Pollock MS, Mistlberger RE (2003) Rapid eye movement sleep induction by microinjection of the GABA-A antagonist bicuculline into the dorsal subcoeruleus area of the rat. *Brain research* 962:68-77.
- Pompeiano M, Cirelli C, Ronca-Testoni S, Tononi G (1997) NGFI-A expression in the rat brain after sleep deprivation. *Brain research Molecular brain research* 46:143-153.
- Pompeiano M, Cirelli C, Tononi G (1994a) Immediate-early genes in spontaneous wakefulness and sleep: expression of c-fos and NGFI-A mRNA and protein. *Journal of sleep research* 3:80-96.
- Pompeiano M, Palacios JM, Mengod G (1994b) Distribution of the serotonin 5-HT₂ receptor family mRNAs: comparison between 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors. *Brain research Molecular brain research* 23:163-178.
- Ponzoni A, Monti JM, Jantos H (1993) The effects of selective activation of the 5-HT₃ receptor with m-chlorophenylbiguanide on sleep and wakefulness in the rat. *European journal of pharmacology* 249:259-264.
- Ponzoni A, Monti JM, Jantos H, Altier H, Monti D (1995) Increased waking after intra-accumbens injection of m-chlorophenylbiguanide: prevention with serotonin or dopamine receptor antagonists. *European journal of pharmacology* 278:111-115.
- Popa D, Cerdan J, Reperant C, Guiard BP, Guilloux JP, David DJ, Gardier AM (2010) A longitudinal study of 5-HT outflow during chronic fluoxetine treatment using a new technique of chronic microdialysis in a highly emotional mouse strain. *European journal of pharmacology* 628:83-90.
- Popa D, El Yacoubi M, Vaugeois JM, Hamon M, Adrien J (2006) Homeostatic regulation of sleep in a genetic model of depression in the mouse: effects of muscarinic and 5-HT_{1A} receptor activation. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 31:1637-1646.
- Popa D, Lena C, Alexandre C, Adrien J (2008) Lasting syndrome of depression produced by reduction in serotonin uptake during postnatal development: evidence from sleep, stress, and behavior. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 28:3546-3554.

- Popa D, Lena C, Fabre V, Prenat C, Gingrich J, Escourrou P, Hamon M, Adrien J (2005) Contribution of 5-HT₂ receptor subtypes to sleep-wakefulness and respiratory control, and functional adaptations in knock-out mice lacking 5-HT_{2A} receptors. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 25:11231-11238.
- Porkka-Heiskanen T, Kalinchuk AV (2011) Adenosine, energy metabolism and sleep homeostasis. *Sleep medicine reviews* 15:123-135.
- Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, Thakkar M, Bjorkum AA, Greene RW, McCarley RW (1997) Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. *Science* 276:1265-1268.
- Portas CM, Thakkar M, Rainnie D, McCarley RW (1996) Microdialysis perfusion of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT) in the dorsal raphe nucleus decreases serotonin release and increases rapid eye movement sleep in the freely moving cat. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 16:2820-2828.
- Posternak MA, Zimmerman M (2001) Symptoms of atypical depression. *Psychiatry research* 104:175-181.
- Pothion S, Bizot JC, Trovero F, Belzung C (2004) Strain differences in sucrose preference and in the consequences of unpredictable chronic mild stress. *Behavioural brain research* 155:135-146.
- Poulin J, Daoust AM, Forest G, Stip E, Godbout R (2003) Sleep architecture and its clinical correlates in first episode and neuroleptic-naïve patients with schizophrenia. *Schizophrenia research* 62:147-153.
- Pranzatelli MR, Tailor PT (1994) Modulation of brainstem 5-HT_{1C} receptors by serotonergic drugs in the rat. *General pharmacology* 25:1279-1284.
- Prevot E, Maudhuit C, Le Poul E, Hamon M, Adrien J (1996) Sleep deprivation reduces the citalopram-induced inhibition of serotonergic neuronal firing in the nucleus raphe dorsalis of the rat. *Journal of sleep research* 5:238-245.
- Prica C, Hascoet M, Bourin M (2008) Is co-administration of bupropion with SSRIs and SNRIs in forced swimming test in mice, predictive of efficacy in resistant depression? *Behavioural brain research* 194:92-99.
- Prickaerts J, van den Hove DL, Fierens FL, Kia HK, Lenaerts I, Steckler T (2006) Chronic corticosterone manipulations in mice affect brain cell proliferation rates, but only partly affect BDNF protein levels. *Neuroscience letters* 396:12-16.
- Prisco S, Esposito E (1995) Differential effects of acute and chronic fluoxetine administration on the spontaneous activity of dopaminergic neurones in the ventral tegmental area. *British journal of pharmacology* 116:1923-1931.
- Pugeat M, Bonneton A, Perrot D, Rocle-Nicolas B, Lejeune H, Grenot C, Dechaud H, Brebant C, Motin J, Cuilleron CY (1989) Decreased immunoreactivity and binding activity of corticosteroid-binding globulin in serum in septic shock. *Clinical chemistry* 35:1675-1679.
- Quera-Salva MA, Hajak G, Philip P, Montplaisir J, Keuffer-Le Gall S, Laredo J, Guilleminault C (2011) Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients. *International clinical psychopharmacology* 26:252-262.
- Quera-Salva MA, Lemoine P, Guilleminault C (2010) Impact of the novel antidepressant agomelatine on disturbed sleep-wake cycles in depressed patients. *Human psychopharmacology* 25:222-229.
- Quera Salva MA, Vanier B, Laredo J, Hartley S, Chapotot F, Moulin C, Lofaso F, Guilleminault C (2007) Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open-label study. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum* 10:691-696.
- Quesseveur G, David DJ, Gaillard MC, Pla P, Wu MV, Nguyen HT, Nicolas V, Auregan G, David I, Dranovsky A, Hantraye P, Hen R, Gardier AM, Deglon N, Guiard BP (2013) BDNF overexpression in mouse hippocampal astrocytes promotes local neurogenesis and elicits anxiolytic-like activities. *Translational psychiatry* 3:e253.

- Quested DJ, Sargent PA, Cowen PJ (1997) SSRI treatment decreases prolactin and hyperthermic responses to mCPP. *Psychopharmacology* 133:305-308.
- Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ, Liebowitz MR, Harrison WM, Tricamo E, Klein DF, Rabkin JG, Markowitz JS, Wager SG (1988) Phenelzine versus imipramine in the treatment of probable atypical depression: defining syndrome boundaries of selective MAOI responders. *The American journal of psychiatry* 145:306-311.
- Raadsheer FC, Hoogendijk WJ, Stam FC, Tilders FJ, Swaab DF (1994) Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinology* 60:436-444.
- Rachalski A, Alexandre C, Bernard JF, Saurini F, Lesch KP, Hamon M, Adrien J, Fabre V (2009) Altered sleep homeostasis after restraint stress in 5-HTT knock-out male mice: a role for hypocretins. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 29:15575-15585.
- Rahmadi M, Narita M, Yamashita A, Imai S, Kuzumaki N, Suzuki T (2011) Sleep disturbance associated with an enhanced orexinergic system induced by chronic treatment with paroxetine and milnacipran. *Synapse* 65:652-657.
- Rainer Q, Nguyen HT, Quesseveur G, Gardier AM, David DJ, Guiard BP (2012) Functional status of somatodendritic serotonin 1A autoreceptor after long-term treatment with fluoxetine in a mouse model of anxiety/depression based on repeated corticosterone administration. *Molecular pharmacology* 81:106-112.
- Rainer Q, Xia L, Guilloux JP, Gabriel C, Mocaer E, Hen R, Enhamre E, Gardier AM, David DJ (2011) Beneficial behavioural and neurogenic effects of agomelatine in a model of depression/anxiety. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum* 1-15.
- Ralph MR, Foster RG, Davis FC, Menaker M (1990) Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science* 247:975-978.
- Ramadan W, Eschenko O, Sara SJ (2009) Hippocampal sharp wave/ripples during sleep for consolidation of associative memory. *PloS one* 4:e6697.
- Ramboz S, Oosting R, Amara DA, Kung HF, Blier P, Mendelsohn M, Mann JJ, Brunner D, Hen R (1998) Serotonin receptor 1A knockout: an animal model of anxiety-related disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95:14476-14481.
- Ramon F, Hernandez-Falcon J, Nguyen B, Bullock TH (2004) Slow wave sleep in crayfish. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101:11857-11861.
- Rao Y, Liu ZW, Borok E, Rabenstein RL, Shanabrough M, Lu M, Picciotto MR, Horvath TL, Gao XB (2007) Prolonged wakefulness induces experience-dependent synaptic plasticity in mouse hypocretin/orexin neurons. *The Journal of clinical investigation* 117:4022-4033.
- Rao Y, Lu M, Ge F, Marsh DJ, Qian S, Wang AH, Picciotto MR, Gao XB (2008) Regulation of synaptic efficacy in hypocretin/orexin-containing neurons by melanin concentrating hormone in the lateral hypothalamus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 28:9101-9110.
- Real C, Seif I, Adrien J, Escourrou P (2009) Ondansetron and fluoxetine reduce sleep apnea in mice lacking monoamine oxidase A. *Respiratory physiology & neurobiology* 168:230-238.
- Redman JR, Francis AJ (1998) Entrainment of rat circadian rhythms by the melatonin agonist S-20098 requires intact suprachiasmatic nuclei but not the pineal. *Journal of biological rhythms* 13:39-51.
- Redman JR, Guardiola-Lemaitre B, Brown M, Delagrangé P, Armstrong SM (1995) Dose dependent effects of S-20098, a melatonin agonist, on direction of re-entrainment of rat circadian activity rhythms. *Psychopharmacology* 118:385-390.
- Reichardt HM, Tuckermann JP, Bauer A, Schutz G (2000) Molecular genetic dissection of glucocorticoid receptor function in vivo. *Zeitschrift fur Rheumatologie* 59 Suppl 2:II/1-5.
- Reis ES, Lange T, Kohl G, Herrmann A, Tschulakow AV, Naujoks J, Born J, Kohl J (2011) Sleep and circadian rhythm regulate circulating complement factors and immunoregulatory properties of C5a. *Brain, behavior, and immunity* 25:1416-1426.

- Reist C, Sokolski KN, Chen CC, Coskinas E, Demet EM (1995) The effect of sleep deprivation on motor impairment and retinal adaptation in Parkinson's disease. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 19:445-454.
- Reite M, Short RA (1978) Nocturnal sleep in separated monkey infants. *Archives of general psychiatry* 35:1247-1253.
- Reppert SM, Weaver DR, Ebisawa T, Mahle CD, Kolakowski LF, Jr. (1996) Cloning of a melatonin-related receptor from human pituitary. *FEBS letters* 386:219-224.
- Resta O, Foschino Barbaro MP, Bonfitto P, Giliberti T, Depalo A, Pannacciulli N, De Pergola G (2003) Low sleep quality and daytime sleepiness in obese patients without obstructive sleep apnoea syndrome. *Journal of internal medicine* 253:536-543.
- Reul JM, de Kloet ER (1985) Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology* 117:2505-2511.
- Reuss S, Johnson RF, Morin LP, Moore RY (1989) Localization of spinal cord preganglionic neurons innervating the superior cervical ganglion in the golden hamster. *Brain research bulletin* 22:289-293.
- Reyes Prieto NM, Romano Lopez A, Perez Morales M, Pech O, Mendez-Diaz M, Ruiz Contreras AE, Prospero-Garcia O (2012) Oleamide restores sleep in adult rats that were subjected to maternal separation. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 103:308-312.
- Reynoldson JN, Elliott E, Sr., Nelson LA (2008) Ramelteon: a novel approach in the treatment of insomnia. *The Annals of pharmacotherapy* 42:1262-1271.
- Ridout F, Meadows R, Johnsen S, Hindmarch I (2003) A placebo controlled investigation into the effects of paroxetine and mirtazapine on measures related to car driving performance. *Human psychopharmacology* 18:261-269.
- Riemann D, Berger M, Voderholzer U (2001) Sleep and depression--results from psychobiological studies: an overview. *Biological psychology* 57:67-103.
- Riemann D, Velthaus S, Laubenthal S, Muller WE, Berger M (1990) REM-suppressing effects of amitriptyline and amitriptyline-N-oxide after acute medication in healthy volunteers: results of two uncontrolled pilot trials. *Pharmacopsychiatry* 23:253-258.
- Riemann D, Wiegand M, Lauer CJ, Berger M (1993) Naps after total sleep deprivation in depressed patients: are they depressiogenic? *Psychiatry research* 49:109-120.
- Rinne JO, Anichtchik OV, Eriksson KS, Kaslin J, Tuomisto L, Kalimo H, Roytta M, Panula P (2002) Increased brain histamine levels in Parkinson's disease but not in multiple system atrophy. *Journal of neurochemistry* 81:954-960.
- Rivera-Bermudez MA, Gerdin MJ, Earnest DJ, Dubocovich ML (2003) Regulation of basal rhythmicity in protein kinase C activity by melatonin in immortalized rat suprachiasmatic nucleus cells. *Neuroscience letters* 346:37-40.
- Roberts RE, Shema SJ, Kaplan GA, Strawbridge WJ (2000) Sleep complaints and depression in an aging cohort: A prospective perspective. *The American journal of psychiatry* 157:81-88.
- Rocha BA, Goulding EH, O'Dell LE, Mead AN, Coufal NG, Parsons LH, Tecott LH (2002) Enhanced locomotor, reinforcing, and neurochemical effects of cocaine in serotonin 5-hydroxytryptamine 2C receptor mutant mice. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22:10039-10045.
- Rodrigues SM, LeDoux JE, Sapolsky RM (2009) The influence of stress hormones on fear circuitry. *Annual review of neuroscience* 32:289-313.
- Roffwarg HP, Muzio JN, Dement WC (1966) Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science* 152:604-619.
- Romanowski CP, Fenzl T, Flachskamm C, Wurst W, Holsboer F, Deussing JM, Kimura M (2010) Central deficiency of corticotropin-releasing hormone receptor type 1 (CRH-R1) abolishes effects of CRH on NREM but not on REM sleep in mice. *Sleep* 33:427-436.
- Rosin DL, Weston MC, Sevigny CP, Stornetta RL, Guyenet PG (2003) Hypothalamic orexin (hypocretin) neurons express vesicular glutamate transporters VGLUT1 or VGLUT2. *The Journal of comparative neurology* 465:593-603.

- Rossi M, Choi SJ, O'Shea D, Miyoshi T, Ghatei MA, Bloom SR (1997) Melanin-concentrating hormone acutely stimulates feeding, but chronic administration has no effect on body weight. *Endocrinology* 138:351-355.
- Rotter A, Asemann R, Decker A, Kornhuber J, Biermann T (2011) Orexin expression and promoter-methylation in peripheral blood of patients suffering from major depressive disorder. *Journal of affective disorders* 131:186-192.
- Rozeboom AM, Akil H, Seasholtz AF (2007) Mineralocorticoid receptor overexpression in forebrain decreases anxiety-like behavior and alters the stress response in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104:4688-4693.
- Rubin RT, Poland RE, Lesser IM, Winston RA, Blodgett AL (1987) Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. I. Cortisol secretory dynamics in patients and matched controls. *Archives of general psychiatry* 44:328-336.
- Ruhe HG, Mason NS, Schene AH (2007) Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Molecular psychiatry* 12:331-359.
- Ruigt GS, Kemp B, Groenhouout CM, Kamphuisen HA (1990) Effect of the antidepressant Org 3770 on human sleep. *European journal of clinical pharmacology* 38:551-554.
- Rush AJ, Armitage R, Gillin JC, Yonkers KA, Winokur A, Moldofsky H, Vogel GW, Kaplita SB, Fleming JB, Montplaisir J, Erman MK, Albala BJ, McQuade RD (1998) Comparative effects of nefazodone and fluoxetine on sleep in outpatients with major depressive disorder. *Biological psychiatry* 44:3-14.
- Rush AJ, Weissenburger JE (1994) Melancholic symptom features and DSM-IV. *The American journal of psychiatry* 151:489-498.
- Ruther E (1989) Depression, circadian rhythms and trimipramine. *Drugs* 38 Suppl 1:1-3; discussion 49-50.
- Rye DB (2012) Inability to replicate cerebrospinal fluid histamine deficits in the primary hypersomnias: a back to the drawing board moment. *Sleep* 35:1315-1317.
- Rye DB, Jankovic J (2002) Emerging views of dopamine in modulating sleep/wake state from an unlikely source: PD. *Neurology* 58:341-346.
- Sack RL, Lewy AJ (1986) Desmethylinipramine treatment increases melatonin production in humans. *Biological psychiatry* 21:406-410.
- Sadowski JH, Jones MW, Mellor JR (2011) Ripples make waves: binding structured activity and plasticity in hippocampal networks. *Neural plasticity* 2011:960389.
- Sahu S, Kauser H, Ray K, Kishore K, Kumar S, Panjwani U (2013) Caffeine and modafinil promote adult neuronal cell proliferation during 48 h of total sleep deprivation in rat dentate gyrus. *Experimental neurology* 248:470-481.
- Sakai K, Crochet S (2004) Role of the locus coeruleus in the control of paradoxical sleep generation in the cat. *Archives italiennes de biologie* 142:421-427.
- Sakai K, Yoshimoto Y, Luppi PH, Fort P, el Mansari M, Salvert D, Jouvet M (1990) Lower brainstem afferents to the cat posterior hypothalamus: a double-labeling study. *Brain research bulletin* 24:437-455.
- Sakata K, Mastin JR, Duke SM, Vail MG, Overacre AE, Dong BE, Jha S (2013) Effects of antidepressant treatment on mice lacking brain-derived neurotrophic factor expression through promoter IV. *The European journal of neuroscience* 37:1863-1874.
- Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Arch JR, Buckingham RE, Haynes AC, Carr SA, Annan RS, McNulty DE, Liu WS, Terrett JA, Elshourbagy NA, Bergsma DJ, Yanagisawa M (1998) Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 92:573-585.
- Salin-Pascual RJ, Galicia-Polo L, Drucker-Colin R (1997) Sleep changes after 4 consecutive days of venlafaxine administration in normal volunteers. *The Journal of clinical psychiatry* 58:348-350.

- Salin-Pascual RJ, Moro-Lopez ML (1997) Effects of venlafaxine in the sleep architecture of rats. *Psychopharmacology* 129:295-296.
- Sallanon M, Denoyer M, Kitahama K, Aubert C, Gay N, Jouvet M (1989) Long-lasting insomnia induced by preoptic neuron lesions and its transient reversal by muscimol injection into the posterior hypothalamus in the cat. *Neuroscience* 32:669-683.
- Sampson SR, Lupowitz Z, Braiman L, Zisapel N (2006) Role of protein kinase Calpha in melatonin signal transduction. *Molecular and cellular endocrinology* 252:82-87.
- San L, Arranz B (2008) Agomelatine: a novel mechanism of antidepressant action involving the melatonergic and the serotonergic system. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 23:396-402.
- Sanchez C, Brennum LT, Storustovu S, Kreilgard M, Mork A (2007) Depression and poor sleep: the effect of monoaminergic antidepressants in a pre-clinical model in rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 86:468-476.
- Sanford LD, Fang J, Tang X (2003a) Sleep after differing amounts of conditioned fear training in BALB/cJ mice. *Behavioural brain research* 147:193-202.
- Sanford LD, Tang X, Xiao J, Ross RJ, Morrison AR (2003b) GABAergic regulation of REM sleep in reticularis pontis oralis and caudalis in rats. *Journal of neurophysiology* 90:938-945.
- Sanford LD, Yang L, Tang X (2003c) Influence of contextual fear on sleep in mice: a strain comparison. *Sleep* 26:527-540.
- Sanford LD, Yang L, Wellman LL, Liu X, Tang X (2010) Differential effects of controllable and uncontrollable footshock stress on sleep in mice. *Sleep* 33:621-630.
- Santos CA, Andersen ML, Lima MM, Tufik S (2008) Gentle handling temporarily increases c-Fos in the substantia nigra pars compacta. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica [et al]* 41:920-925.
- Saper CB, Cano G, Scammell TE (2005a) Homeostatic, circadian, and emotional regulation of sleep. *The Journal of comparative neurology* 493:92-98.
- Saper CB, Chou TC, Scammell TE (2001) The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends in neurosciences* 24:726-731.
- Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, Lu J, Scammell TE (2010) Sleep state switching. *Neuron* 68:1023-1042.
- Saper CB, Levisohn D (1983) Afferent connections of the median preoptic nucleus in the rat: anatomical evidence for a cardiovascular integrative mechanism in the anteroventral third ventricular (AV3V) region. *Brain research* 288:21-31.
- Saper CB, Loewy AD (1980) Efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat. *Brain research* 197:291-317.
- Saper CB, Scammell TE, Lu J (2005b) Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 437:1257-1263.
- Sapin E, Lapray D, Berod A, Goutagny R, Leger L, Ravassard P, Clement O, Hanriot L, Fort P, Luppi PH (2009) Localization of the brainstem GABAergic neurons controlling paradoxical (REM) sleep. *PLoS one* 4:e4272.
- Sapolsky RM (2000) The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biological psychiatry* 48:755-765.
- Saponjic J, Radulovacki M, Carley DW (2007) Monoaminergic system lesions increase post-sigh respiratory pattern disturbance during sleep in rats. *Physiology & behavior* 90:1-10.
- Sartorius N, Baghai TC, Baldwin DS, Barrett B, Brand U, Fleischhacker W, Goodwin G, Grunze H, Knapp M, Leonard BE, Lieberman J, Nakane Y, Pinder RM, Schatzberg AF, Svestka J, Baumann P, Ghalib K, Markowitz JC, Padberg F, Fink M, Furukawa T, Fountoulakis KN, Jensen P, Kanba S, Riecher-Rossler A (2007) Antidepressant medications and other treatments of depressive disorders: a CINP Task Force report based on a review of evidence. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum* 10 Suppl 1:S1-207.

- Sastre JP, Buda C, Kitahama K, Jouvet M (1996) Importance of the ventrolateral region of the periaqueductal gray and adjacent tegmentum in the control of paradoxical sleep as studied by muscimol microinjections in the cat. *Neuroscience* 74:415-426.
- Sastre JP, Buda C, Lin JS, Jouvet M (2000) Differential c-fos expression in the rhinencephalon and striatum after enhanced sleep-wake states in the cat. *The European journal of neuroscience* 12:1397-1410.
- Sastre JP, Sakai K, Jouvet M (1979) [Persistence of paradoxical sleep in the cat after destruction of the pontine gigantocellular tegmental field with kainic acid]. *Comptes rendus des seances de l'Academie des sciences Serie D, Sciences naturelles* 289:959-964.
- Sawchenko PE, Swanson LW, Steinbusch HW, Verhofstad AA (1983) The distribution and cells of origin of serotonergic inputs to the paraventricular and supraoptic nuclei of the rat. *Brain research* 277:355-360.
- Scammell TE, Gerashchenko DY, Mochizuki T, McCarthy MT, Estabrooke IV, Sears CA, Saper CB, Urade Y, Hayaishi O (2001) An adenosine A2a agonist increases sleep and induces Fos in ventrolateral preoptic neurons. *Neuroscience* 107:653-663.
- Scammell TE, Winrow CJ (2011) Orexin receptors: pharmacology and therapeutic opportunities. *Annual review of pharmacology and toxicology* 51:243-266.
- Schaaf MJ, de Jong J, de Kloet ER, Vreugdenhil E (1998) Downregulation of BDNF mRNA and protein in the rat hippocampus by corticosterone. *Brain research* 813:112-120.
- Schaaf MJ, Hoetelmans RW, de Kloet ER, Vreugdenhil E (1997) Corticosterone regulates expression of BDNF and trkB but not NT-3 and trkC mRNA in the rat hippocampus. *Journal of neuroscience research* 48:334-341.
- Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW (1996) Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 46:388-393.
- Schenck CH, Bundlie SR, Patterson AL, Mahowald MW (1987) Rapid eye movement sleep behavior disorder. A treatable parasomnia affecting older adults. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 257:1786-1789.
- Schildkraut JJ (1995) The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. 1965. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 7:524-533; discussion 523-524.
- Schlicker E, Werthwein S, Zentner J (1999) Histamine H3 receptor-mediated inhibition of noradrenaline release in the human brain. *Fundamental & clinical pharmacology* 13:120-122.
- Schmid DA, Wichniak A, Uhr M, Ising M, Brunner H, Held K, Weikel JC, Sonntag A, Steiger A (2006) Changes of sleep architecture, spectral composition of sleep EEG, the nocturnal secretion of cortisol, ACTH, GH, prolactin, melatonin, ghrelin, and leptin, and the DEX-CRH test in depressed patients during treatment with mirtazapine. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 31:832-844.
- Schmidt MH, Valatx JL, Sakai K, Fort P, Jouvet M (2000) Role of the lateral preoptic area in sleep-related erectile mechanisms and sleep generation in the rat. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 20:6640-6647.
- Schomerus C, Korf HW, Laedtke E, Weller JL, Klein DC (2000) Selective adrenergic/cyclic AMP-dependent switch-off of proteasomal proteolysis alone switches on neural signal transduction: an example from the pineal gland. *Journal of neurochemistry* 75:2123-2132.
- Schulte W (1966) [The hazards of extreme pharmacotherapy and extreme psychotherapy in psychiatry]. *Der Landarzt* 42:1514-1519.
- Schwartz JC (2011) The histamine H3 receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant. *British journal of pharmacology* 163:713-721.
- Seckl JR, Walker BR (2004) 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 as a modulator of glucocorticoid action: from metabolism to memory. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 15:418-424.
- Seib LM, Wellman CL (2003) Daily injections alter spine density in rat medial prefrontal cortex. *Neuroscience letters* 337:29-32.

- Seligman ME, Maier SF (1967) Failure to escape traumatic shock. *Journal of experimental psychology* 74:1-9.
- Sen S, Sanacora G (2008) Major depression: emerging therapeutics. *The Mount Sinai journal of medicine, New York* 75:204-225.
- Serrats J, Mengod G, Cortes R (2005) Expression of serotonin 5-HT_{2C} receptors in GABAergic cells of the anterior raphe nuclei. *Journal of chemical neuroanatomy* 29:83-91.
- Serretti A, Artioli P, De Ronchi D (2004) The 5-HT_{2C} receptor as a target for mood disorders. *Expert opinion on therapeutic targets* 8:15-23.
- Sharpley AL, Elliott JM, Attenburrow MJ, Cowen PJ (1994) Slow wave sleep in humans: role of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors. *Neuropharmacology* 33:467-471.
- Sharpley AL, Williamson DJ, Attenburrow ME, Pearson G, Sargent P, Cowen PJ (1996) The effects of paroxetine and nefazodone on sleep: a placebo controlled trial. *Psychopharmacology* 126:50-54.
- Shearer WT, Reuben JM, Mullington JM, Price NJ, Lee BN, Smith EO, Szuba MP, Van Dongen HP, Dinges DF (2001) Soluble TNF-alpha receptor 1 and IL-6 plasma levels in humans subjected to the sleep deprivation model of spaceflight. *The Journal of allergy and clinical immunology* 107:165-170.
- Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC (2003) Untreated depression and hippocampal volume loss. *The American journal of psychiatry* 160:1516-1518.
- Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH (1999) Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 19:5034-5043.
- Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, Buras WR, Bymaster FP, Zhang W, Spencer KA, Feldman PD, Meltzer HY (2001) A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *The American journal of psychiatry* 158:131-134.
- Sherin JE, Elmquist JK, Torrealba F, Saper CB (1998) Innervation of histaminergic tuberomammillary neurons by GABAergic and galaninergic neurons in the ventrolateral preoptic nucleus of the rat. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 18:4705-4721.
- Sherin JE, Shiromani PJ, McCarley RW, Saper CB (1996) Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science* 271:216-219.
- Shibata S, Cassone VM, Moore RY (1989) Effects of melatonin on neuronal activity in the rat suprachiasmatic nucleus in vitro. *Neuroscience letters* 97:140-144.
- Shimon H, Agam G, Belmaker RH, Hyde TM, Kleinman JE (1997) Reduced frontal cortex inositol levels in postmortem brain of suicide victims and patients with bipolar disorder. *The American journal of psychiatry* 154:1148-1150.
- Shipley JE, Kupfer DJ, Griffin SJ, Dealy RS, Coble PA, McEachran AB, Grochocinski VJ, Ulrich R, Perel JM (1985) Comparison of effects of desipramine and amitriptyline on EEG sleep of depressed patients. *Psychopharmacology* 85:14-22.
- Shipley JE, Schteingart DE, Tandon R, Starkman MN (1992) Sleep architecture and sleep apnea in patients with Cushing's disease. *Sleep* 15:514-518.
- Shiromani PJ, Overstreet D, Levy D, Goodrich CA, Campbell SS, Gillin JC (1988) Increased REM sleep in rats selectively bred for cholinergic hyperactivity. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 1:127-133.
- Siegel JM, Manger PR, Nienhuis R, Fahringer HM, Shalita T, Pettigrew JD (1999) Sleep in the platypus. *Neuroscience* 91:391-400.
- Sierksma AS, van den Hove DL, Steinbusch HW, Prickaerts J (2010) Major depression, cognitive dysfunction and Alzheimer's disease: is there a link? *European journal of pharmacology* 626:72-82.
- Simon C, Gronfier C, Schlienger JL, Brandenberger G (1998) Circadian and ultradian variations of leptin in normal man under continuous enteral nutrition: relationship to sleep and body temperature. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 83:1893-1899.

- Skolnick P, Popik P, Janowsky A, Beer B, Lippa AS (2003) Antidepressant-like actions of DOV 21,947: a "triple" reuptake inhibitor. *European journal of pharmacology* 461:99-104.
- Smeraldi E, Benedetti F, Barbini B, Campori E, Colombo C (1999) Sustained antidepressant effect of sleep deprivation combined with pindolol in bipolar depression. A placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 20:380-385.
- Smith DG, Davis RJ, Rorick-Kehn L, Morin M, Witkin JM, McKinzie DL, Nomikos GG, Gehlert DR (2006) Melanin-concentrating hormone-1 receptor modulates neuroendocrine, behavioral, and corticolimbic neurochemical stress responses in mice. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 31:1135-1145.
- Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM (1995) Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 15:1768-1777.
- Smith MI, Piper DC, Duxon MS, Upton N (2002) Effect of SB-243213, a selective 5-HT(2C) receptor antagonist, on the rat sleep profile: a comparison to paroxetine. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 71:599-605.
- So AY, Bernal TU, Pillsbury ML, Yamamoto KR, Feldman BJ (2009) Glucocorticoid regulation of the circadian clock modulates glucose homeostasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106:17582-17587.
- Soja PJ, Lopez-Rodriguez F, Morales FR, Chase MH (1991) The postsynaptic inhibitory control of lumbar motoneurons during the atonia of active sleep: effect of strychnine on motoneuron properties. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 11:2804-2811.
- Solberg LC, Olson SL, Turek FW, Redei E (2001) Altered hormone levels and circadian rhythm of activity in the WKY rat, a putative animal model of depression. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* 281:R786-794.
- Son GH, Chung S, Kim K (2011) The adrenal peripheral clock: glucocorticoid and the circadian timing system. *Frontiers in neuroendocrinology* 32:451-465.
- Song C, Leonard BE (2005) The olfactory bulbectomised rat as a model of depression. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 29:627-647.
- Sonino N, Fava GA (2002) Residual symptoms in depression an emerging therapeutic concept. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 26:763-770.
- Sonntag A, Rothe B, Guldner J, Yassouridis A, Holsboer F, Steiger A (1996) Trimipramine and imipramine exert different effects on the sleep EEG and on nocturnal hormone secretion during treatment of major depression. *Depression* 4:1-13.
- Sorensen E, Gronli J, Bjorvatn B, Bjorkum A, Ursin R (2001) Sleep and waking following microdialysis perfusion of the selective 5-HT1A receptor antagonist p-MPPI into the dorsal raphe nucleus in the freely moving rat. *Brain research* 897:122-130.
- Sorrells SF, Caso JR, Munhoz CD, Sapolsky RM (2009) The stressed CNS: when glucocorticoids aggravate inflammation. *Neuron* 64:33-39.
- Sousa N, Cerqueira JJ, Almeida OF (2008) Corticosteroid receptors and neuroplasticity. *Brain research reviews* 57:561-570.
- Spiegel K, Luthringer R, Follenius M, Schaltenbrand N, Macher JP, Muzet A, Brandenberger G (1995) Temporal relationship between prolactin secretion and slow-wave electroencephalic activity during sleep. *Sleep* 18:543-548.
- Spiker DG, Coble P, Cofsky J, Foster FG, Kupfer DJ (1978) EEG sleep and severity of depression. *Biological psychiatry* 13:485-488.
- Sportiche N, Suntsova N, Methippara M, Bashir T, Mitrani B, Szymusiak R, McGinty D (2010) Sustained sleep fragmentation results in delayed changes in hippocampal-dependent cognitive function associated with reduced dentate gyrus neurogenesis. *Neuroscience* 170:247-258.

- Srinivasan V, De Berardis D, Shillcutt SD, Brzezinski A (2012) Role of melatonin in mood disorders and the antidepressant effects of agomelatine. *Expert opinion on investigational drugs* 21:1503-1522.
- Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R (2006a) Melatonin in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Behavioral and brain functions* : BBF 2:15.
- Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Spence DW, Moscovitch A, Trakht I, Brown GM, Cardinali DP (2010) Potential use of melatonergic drugs in analgesia: mechanisms of action. *Brain research bulletin* 81:362-371.
- Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Spence DW, Hardeland R, Poeggeler B, Cardinali DP (2009) Pathophysiology of depression: role of sleep and the melatonergic system. *Psychiatry research* 165:201-214.
- Srinivasan V, Smits M, Spence W, Lowe AD, Kayumov L, Pandi-Perumal SR, Parry B, Cardinali DP (2006b) Melatonin in mood disorders. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 7:138-151.
- Stahl SM (2014) Mechanism of action of agomelatine: a novel antidepressant exploiting synergy between monoaminergic and melatonergic properties. *CNS spectrums* 19:207-212.
- Stanford IM, Lacey MG (1996) Differential actions of serotonin, mediated by 5-HT1B and 5-HT2C receptors, on GABA-mediated synaptic input to rat substantia nigra pars reticulata neurons in vitro. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 16:7566-7573.
- Starkman MN, Schteingart DE, Schork MA (1986) Cushing's syndrome after treatment: changes in cortisol and ACTH levels, and amelioration of the depressive syndrome. *Psychiatry research* 19:177-188.
- Steiger A (1988) Effects of clomipramine on sleep EEG and nocturnal penile tumescence: a long-term study in a healthy man. *Journal of clinical psychopharmacology* 8:349-354.
- Steiger A (2002) Sleep and the hypothalamo-pituitary-adrenocortical system. *Sleep medicine reviews* 6:125-138.
- Steiger A (2007) Neurochemical regulation of sleep. *Journal of psychiatric research* 41:537-552.
- Steiger A, Benkert O, Holsboer F (1994) Effects of long-term treatment with the MAO-A inhibitor moclobemide on sleep EEG and nocturnal hormonal secretion in normal men. *Neuropsychobiology* 30:101-105.
- Steiger A, Gerken A, Benkert O, Holsboer F (1993) Differential effects of the enantiomers R(-) and S(+) oxaprotiline on major endogenous depression, the sleep EEG and neuroendocrine secretion: studies on depressed patients and normal controls. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 3:117-126.
- Steiger A, Kimura M (2010) Wake and sleep EEG provide biomarkers in depression. *Journal of psychiatric research* 44:242-252.
- Steimer T, Python A, Schulz PE, Aubry JM (2007) Plasma corticosterone, dexamethasone (DEX) suppression and DEX/CRH tests in a rat model of genetic vulnerability to depression. *Psychoneuroendocrinology* 32:575-579.
- Steininger TL, Alam MN, Gong H, Szymusiak R, McGinty D (1999) Sleep-waking discharge of neurons in the posterior lateral hypothalamus of the albino rat. *Brain research* 840:138-147.
- Steininger TL, Gong H, McGinty D, Szymusiak R (2001) Subregional organization of preoptic area/anterior hypothalamic projections to arousal-related monoaminergic cell groups. *The Journal of comparative neurology* 429:638-653.
- Steriade M (2003) The corticothalamic system in sleep. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library* 8:d878-899.
- Steriade M, Pare D, Parent A, Smith Y (1988) Projections of cholinergic and non-cholinergic neurons of the brainstem core to relay and associational thalamic nuclei in the cat and macaque monkey. *Neuroscience* 25:47-67.
- Sterman MB, Clemente CD (1962) Forebrain inhibitory mechanisms: sleep patterns induced by basal forebrain stimulation in the behaving cat. *Experimental neurology* 6:103-117.

- Sterner EY, Kalynchuk LE (2010) Behavioral and neurobiological consequences of prolonged glucocorticoid exposure in rats: relevance to depression. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 34:777-790.
- Stickgold R (2005) Sleep-dependent memory consolidation. *Nature* 437:1272-1278.
- Strack AM, Sawyer WB, Marubio LM, Loewy AD (1988) Spinal origin of sympathetic preganglionic neurons in the rat. *Brain research* 455:187-191.
- Strecker RE, Morairty S, Thakkar MM, Porkka-Heiskanen T, Basheer R, Dauphin LJ, Rainnie DG, Portas CM, Greene RW, McCarley RW (2000) Adenosinergic modulation of basal forebrain and preoptic/anterior hypothalamic neuronal activity in the control of behavioral state. *Behavioural brain research* 115:183-204.
- Sumaya IC, Masana MI, Dubocovich ML (2005) The antidepressant-like effect of the melatonin receptor ligand luzindole in mice during forced swimming requires expression of MT2 but not MT1 melatonin receptors. *Journal of pineal research* 39:170-177.
- Suntsova N, Guzman-Marin R, Kumar S, Alam MN, Szymusiak R, McGinty D (2007) The median preoptic nucleus reciprocally modulates activity of arousal-related and sleep-related neurons in the perifornical lateral hypothalamus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27:1616-1630.
- Suntsova N, Szymusiak R, Alam MN, Guzman-Marin R, McGinty D (2002) Sleep-waking discharge patterns of median preoptic nucleus neurons in rats. *The Journal of physiology* 543:665-677.
- Suntsova NV, Dergacheva OY (2004) The role of the medial preoptic area of the hypothalamus in organizing the paradoxical phase of sleep. *Neuroscience and behavioral physiology* 34:29-35.
- Surjit M, Ganti KP, Mukherji A, Ye T, Hua G, Metzger D, Li M, Chambon P (2011) Widespread negative response elements mediate direct repression by agonist-liganded glucocorticoid receptor. *Cell* 145:224-241.
- Swanson TH, Drazba JA, Rivkees SA (1995) Adenosine A1 receptors are located predominantly on axons in the rat hippocampal formation. *The Journal of comparative neurology* 363:517-531.
- Szymusiak R, Alam N, Steininger TL, McGinty D (1998) Sleep-waking discharge patterns of ventrolateral preoptic/anterior hypothalamic neurons in rats. *Brain research* 803:178-188.
- Takahashi JS, Hong HK, Ko CH, McDearmon EL (2008) The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nature reviews Genetics* 9:764-775.
- Takahashi K, Lin JS, Sakai K (2006) Neuronal activity of histaminergic tuberomammillary neurons during wake-sleep states in the mouse. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 26:10292-10298.
- Takahashi K, Lin JS, Sakai K (2009) Characterization and mapping of sleep-waking specific neurons in the basal forebrain and preoptic hypothalamus in mice. *Neuroscience* 161:269-292.
- Takeuchi Y, Kimura H, Sano Y (1982) Immunohistochemical demonstration of the distribution of serotonin neurons in the brainstem of the rat and cat. *Cell and tissue research* 224:247-267.
- Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E (2008) Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105:1044-1049.
- Taylor DJ, Lichstein KL, Durrence HH, Reidel BW, Bush AJ (2005) Epidemiology of insomnia, depression, and anxiety. *Sleep* 28:1457-1464.
- Taylor MJ, Sen S, Bhagwagar Z (2010) Antidepressant response and the serotonin transporter gene-linked polymorphic region. *Biological psychiatry* 68:536-543.
- Tecler-Mariam-Mesbah R, Ter Horst GJ, Postema F, Wortel J, Buijs RM (1999) Anatomical demonstration of the suprachiasmatic nucleus-pineal pathway. *The Journal of comparative neurology* 406:171-182.
- Tecott LH, Sun LM, Akana SF, Strack AM, Lowenstein DH, Dallman MF, Julius D (1995) Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2c} serotonin receptors. *Nature* 374:542-546.
- Thase ME (2009) Atypical depression: useful concept, but it's time to revise the DSM-IV criteria. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 34:2633-2641.

- Thase ME, Fasiczka AL, Berman SR, Simons AD, Reynolds CF, 3rd (1998) Electroencephalographic sleep profiles before and after cognitive behavior therapy of depression. *Archives of general psychiatry* 55:138-144.
- Thomas A, Bonanni L, Onofrij M (2007) Symptomatic REM sleep behaviour disorder. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 28 Suppl 1:S21-36.
- Thompson C, Mezey G, Corn T, Franey C, English J, Arendt J, Checkley SA (1985) The effect of desipramine upon melatonin and cortisol secretion in depressed and normal subjects. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 147:389-393.
- Tiba PA, Tufik S, Suchecki D (2004) Effects of maternal separation on baseline sleep and cold stress-induced sleep rebound in adult Wistar rats. *Sleep* 27:1146-1153.
- Tiba PA, Tufik S, Suchecki D (2008) Long lasting alteration in REM sleep of female rats submitted to long maternal separation. *Physiology & behavior* 93:444-452.
- Tobler I, Deboer T, Fischer M (1997) Sleep and sleep regulation in normal and prion protein-deficient mice. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 17:1869-1879.
- Tononi G, Cirelli C (2003) Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain research bulletin* 62:143-150.
- Tononi G, Cirelli C (2006) Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep medicine reviews* 10:49-62.
- Torrealba F, Yanagisawa M, Saper CB (2003) Colocalization of orexin a and glutamate immunoreactivity in axon terminals in the tuberomammillary nucleus in rats. *Neuroscience* 119:1033-1044.
- Torres-Farfan C, Richter HG, Rojas-Garcia P, Vergara M, Forcelledo ML, Valladares LE, Torrealba F, Valenzuela GJ, Seron-Ferre M (2003) mt1 Melatonin receptor in the primate adrenal gland: inhibition of adrenocorticotropin-stimulated cortisol production by melatonin. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 88:450-458.
- Torres-Farfan C, Valenzuela FJ, Ebensperger R, Mendez N, Campino C, Richter HG, Valenzuela GJ, Seron-Ferre M (2008) Circadian cortisol secretion and circadian adrenal responses to ACTH are maintained in dexamethasone suppressed capuchin monkeys (*Cebus apella*). *American journal of primatology* 70:93-100.
- Torres GE, Gainetdinov RR, Caron MG (2003) Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function. *Nature reviews Neuroscience* 4:13-25.
- Torterolo P, Sampogna S, Chase MH (2009) MCHergic projections to the nucleus pontis oralis participate in the control of active (REM) sleep. *Brain research* 1268:76-87.
- Tosini G, Dirden JC (2000) Dopamine inhibits melatonin release in the mammalian retina: in vitro evidence. *Neuroscience letters* 286:119-122.
- Touma C, Fenzl T, Ruschel J, Palme R, Holsboer F, Kimura M, Landgraf R (2009) Rhythmicity in mice selected for extremes in stress reactivity: behavioural, endocrine and sleep changes resembling endophenotypes of major depression. *PloS one* 4:e4325.
- Trapp T, Rupprecht R, Castren M, Reul JM, Holsboer F (1994) Heterodimerization between mineralocorticoid and glucocorticoid receptor: a new principle of glucocorticoid action in the CNS. *Neuron* 13:1457-1462.
- Trollope AF, Gutierrez-Mecinas M, Mifsud KR, Collins A, Saunderson EA, Reul JM (2012) Stress, epigenetic control of gene expression and memory formation. *Experimental neurology* 233:3-11.
- Tronche F, Kellendonk C, Kretz O, Gass P, Anlag K, Orban PC, Bock R, Klein R, Schutz G (1999) Disruption of the glucocorticoid receptor gene in the nervous system results in reduced anxiety. *Nature genetics* 23:99-103.
- Tronche F, Kellendonk C, Reichardt HM, Schutz G (1998) Genetic dissection of glucocorticoid receptor function in mice. *Current opinion in genetics & development* 8:532-538.
- Trulson ME, Jacobs BL (1979) Raphe unit activity in freely moving cats: correlation with level of behavioral arousal. *Brain research* 163:135-150.

- Trulson ME, Preussler DW, Howell GA (1981) Activity of substantia nigra units across the sleep-waking cycle in freely moving cats. *Neuroscience letters* 26:183-188.
- Tsankova NM, Berton O, Renthal W, Kumar A, Neve RL, Nestler EJ (2006) Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nature neuroscience* 9:519-525.
- Tsuchiyama K, Nagayama H, Kudo K, Kojima K, Yamada K (2003) Discrepancy between subjective and objective sleep in patients with depression. *Psychiatry and clinical neurosciences* 57:259-264.
- Tsuchiyama Y, Uchimura N, Sakamoto T, Maeda H, Kotorii T (1995) Effects of hCRH on sleep and body temperature rhythms. *Psychiatry and clinical neurosciences* 49:299-304.
- Tsuno N, Besset A, Ritchie K (2005) Sleep and depression. *The Journal of clinical psychiatry* 66:1254-1269.
- Tuma J, Strubbe JH, Mocaer E, Koolhaas JM (2005) Anxiolytic-like action of the antidepressant agomelatine (S 20098) after a social defeat requires the integrity of the SCN. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 15:545-555.
- Uchida S, Nishida A, Hara K, Kamemoto T, Suetsugi M, Fujimoto M, Watanuki T, Wakabayashi Y, Otsuki K, McEwen BS, Watanabe Y (2008) Characterization of the vulnerability to repeated stress in Fischer 344 rats: possible involvement of microRNA-mediated down-regulation of the glucocorticoid receptor. *The European journal of neuroscience* 27:2250-2261.
- Ulrich-Lai YM, Herman JP (2009) Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature reviews Neuroscience* 10:397-409.
- Ulugol A, Dokmeci D, Guray G, Sapolyo N, Ozyigit F, Tamer M (2006) Antihyperalgesic, but not antiallodynic, effect of melatonin in nerve-injured neuropathic mice: Possible involvements of the L-arginine-NO pathway and opioid system. *Life sciences* 78:1592-1597.
- Ursin R (2002) Serotonin and sleep. *Sleep medicine reviews* 6:55-69.
- Uschakov A, Gong H, McGinty D, Szymusiak R (2007) Efferent projections from the median preoptic nucleus to sleep- and arousal-regulatory nuclei in the rat brain. *Neuroscience* 150:104-120.
- Vakkuri O, Leppaluoto J, Kauppila A (1985) Oral administration and distribution of melatonin in human serum, saliva and urine. *Life sciences* 37:489-495.
- Valko PO, Gavrillov YV, Yamamoto M, Reddy H, Haybaeck J, Mignot E, Baumann CR, Scammell TE (2013) Increase of histaminergic tuberomammillary neurons in narcolepsy. *Annals of neurology* 74:794-804.
- van Bommel AL, van den Hoofdakker RH, Beersma DG, Bouhuys AL (1993) Changes in sleep polygraphic variables and clinical state in depressed patients during treatment with citalopram. *Psychopharmacology* 113:225-230.
- van Calker D, Biber K (2005) The role of glial adenosine receptors in neural resilience and the neurobiology of mood disorders. *Neurochemical research* 30:1205-1217.
- Van de Kar LD, Javed A, Zhang Y, Serres F, Raap DK, Gray TS (2001) 5-HT_{2A} receptors stimulate ACTH, corticosterone, oxytocin, renin, and prolactin release and activate hypothalamic CRF and oxytocin-expressing cells. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 21:3572-3579.
- van den Pol AN, Wuarin JP, Dudek FE (1990) Glutamate, the dominant excitatory transmitter in neuroendocrine regulation. *Science* 250:1276-1278.
- van Eijndhoven P, van Wingen G, van Oijen K, Rijpkema M, Goraj B, Jan Verkes R, Oude Voshaar R, Fernandez G, Buitelaar J, Tendolkar I (2009) Amygdala volume marks the acute state in the early course of depression. *Biological psychiatry* 65:812-818.
- van Haarst AD, Oitzl MS, de Kloet ER (1997) Facilitation of feedback inhibition through blockade of glucocorticoid receptors in the hippocampus. *Neurochemical research* 22:1323-1328.
- Van Oekelen D, Luyten WH, Leysen JE (2003) 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors and their atypical regulation properties. *Life sciences* 72:2429-2449.
- van Praag H, Kempermann G, Gage FH (1999) Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nature neuroscience* 2:266-270.

- Van Reeth O, Olivares E, Zhang Y, Zee PC, Mocaer E, Defrance R, Turek FW (1997) Comparative effects of a melatonin agonist on the circadian system in mice and Syrian hamsters. *Brain research* 762:185-194.
- Vas S, Katai Z, Kostyalik D, Pap D, Molnar E, Petschner P, Kalmar L, Bagdy G (2013) Differential adaptation of REM sleep latency, intermediate stage and theta power effects of escitalopram after chronic treatment. *Journal of neural transmission* 120:169-176.
- Vasar V, Appelberg B, Rimon R, Selvaratnam J (1994) The effect of fluoxetine on sleep: a longitudinal, double-blind polysomnographic study of healthy volunteers. *International clinical psychopharmacology* 9:203-206.
- Vazquez-Palacios G, Hernandez-Gonzalez M, Guevara Perez MA, Bonilla-Jaime H (2010) Nicotine and fluoxetine induce arousing effects on sleep-wake cycle in antidepressive doses: a possible mechanism of antidepressant-like effects of nicotine. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 94:503-509.
- Vazquez-Palacios G, Velazquez-Moctezuma J (2000) Effect of electric foot shocks, immobilization, and corticosterone administration on the sleep-wake pattern in the rat. *Physiology & behavior* 71:23-28.
- Vazquez J, Baghdoyan HA (2001) Basal forebrain acetylcholine release during REM sleep is significantly greater than during waking. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* 280:R598-601.
- Veasey SC, Valladares O, Fenik P, Kapfhamer D, Sanford L, Benington J, Bucan M (2000) An automated system for recording and analysis of sleep in mice. *Sleep* 23:1025-1040.
- Verret L, Fort P, Gervasoni D, Leger L, Luppi PH (2006) Localization of the neurons active during paradoxical (REM) sleep and projecting to the locus coeruleus noradrenergic neurons in the rat. *The Journal of comparative neurology* 495:573-586.
- Verret L, Goutagny R, Fort P, Cagnon L, Salvert D, Leger L, Boissard R, Salin P, Peyron C, Luppi PH (2003) A role of melanin-concentrating hormone producing neurons in the central regulation of paradoxical sleep. *BMC neuroscience* 4:19.
- Vgontzas AN, Bixler EO, Tan TL, Kantner D, Martin LF, Kales A (1998) Obesity without sleep apnea is associated with daytime sleepiness. *Archives of internal medicine* 158:1333-1337.
- Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, Martin LF, Shubert D, Kales A (1994) Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Archives of internal medicine* 154:1705-1711.
- Vincent L, Cohen W, Delagrangé P, Boutin JA, Nosjean O (2010) Molecular and cellular pharmacological properties of 5-methoxycarbonylamino-N-acetyltryptamine (MCA-NAT): a nonspecific MT3 ligand. *Journal of pineal research* 48:222-229.
- Vitiello MV, Borson S (2001) Sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment. *CNS drugs* 15:777-796.
- Vogel GW, Thurmond A, Gibbons P, Sloan K, Walker M (1975) REM sleep reduction effects on depression syndromes. *Archives of general psychiatry* 32:765-777.
- Vogel GW, Vogel F, McAbee RS, Thurmond AJ (1980) Improvement of depression by REM sleep deprivation. New findings and a theory. *Archives of general psychiatry* 37:247-253.
- Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Logan J, Wong C, Ma J, Pradhan K, Tomasi D, Thanos PK, Ferre S, Jayne M (2008) Sleep deprivation decreases binding of [¹¹C]raclopride to dopamine D2/D3 receptors in the human brain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 28:8454-8461.
- Vollmayr B, Henn FA (2001) Learned helplessness in the rat: improvements in validity and reliability. *Brain research Brain research protocols* 8:1-7.
- Von Frijtag JC, Reijmers LG, Van der Harst JE, Leus IE, Van den Bos R, Spruijt BM (2000) Defeat followed by individual housing results in long-term impaired reward- and cognition-related behaviours in rats. *Behavioural brain research* 117:137-146.
- von Gall C, Stehle JH, Weaver DR (2002) Mammalian melatonin receptors: molecular biology and signal transduction. *Cell and tissue research* 309:151-162.
- von Gall C, Weaver DR, Kock M, Korf HW, Stehle JH (2000) Melatonin limits transcriptional impact of phosphoCREB in the mouse SCN via the Mel1a receptor. *Neuroreport* 11:1803-1807.

- Vreugdenhil E, Verissimo CS, Mariman R, Kamphorst JT, Barbosa JS, Zweers T, Champagne DL, Schouten T, Meijer OC, de Kloet ER, Fitzsimons CP (2009) MicroRNA 18 and 124a down-regulate the glucocorticoid receptor: implications for glucocorticoid responsiveness in the brain. *Endocrinology* 150:2220-2228.
- Vyazovskiy V, Borbely AA, Tobler I (2000) Unilateral vibrissae stimulation during waking induces interhemispheric EEG asymmetry during subsequent sleep in the rat. *Journal of sleep research* 9:367-371.
- Vyazovskiy VV, Cirelli C, Pfister-Genskow M, Faraguna U, Tononi G (2008) Molecular and electrophysiological evidence for net synaptic potentiation in wake and depression in sleep. *Nature neuroscience* 11:200-208.
- Vyazovskiy VV, Tobler I (2008) Handedness leads to interhemispheric EEG asymmetry during sleep in the rat. *Journal of neurophysiology* 99:969-975.
- Walker MP, Brakefield T, Hobson JA, Stickgold R (2003) Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature* 425:616-620.
- Walker MP, Stickgold R (2004) Sleep-dependent learning and memory consolidation. *Neuron* 44:121-133.
- Wan Q, Man HY, Liu F, Braunton J, Niznik HB, Pang SF, Brown GM, Wang YT (1999) Differential modulation of GABAA receptor function by Mel1a and Mel1b receptors. *Nature neuroscience* 2:401-403.
- Wang YQ, Tu ZC, Xu XY, Li R, Qu WM, Urade Y, Huang ZL (2012) Acute administration of fluoxetine normalizes rapid eye movement sleep abnormality, but not depressive behaviors in olfactory bulbectomized rats. *Journal of neurochemistry* 120:314-324.
- Ware JC, Brown FW, Moorad PJ, Jr., Pittard JT, Cobert B (1989) Effects on sleep: a double-blind study comparing trimipramine to imipramine in depressed insomniac patients. *Sleep* 12:537-549.
- Ware JC, Pittard JT (1990) Increased deep sleep after trazodone use: a double-blind placebo-controlled study in healthy young adults. *The Journal of clinical psychiatry* 51 Suppl:18-22.
- Watanabe T, Taguchi Y, Shiosaka S, Tanaka J, Kubota H, Terano Y, Tohyama M, Wada H (1984) Distribution of the histaminergic neuron system in the central nervous system of rats; a fluorescent immunohistochemical analysis with histidine decarboxylase as a marker. *Brain research* 295:13-25.
- Watanabe Y, Gould E, McEwen BS (1992) Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Brain research* 588:341-345.
- Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ (2004) Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature neuroscience* 7:847-854.
- Webster HH, Jones BE (1988) Neurotoxic lesions of the dorsolateral pontomesencephalic tegmentum-cholinergic cell area in the cat. II. Effects upon sleep-waking states. *Brain research* 458:285-302.
- Weibel L, Turek FW, Mocaer E, Van Reeth O (2000) A melatonin agonist facilitates circadian resynchronization in old hamsters after abrupt shifts in the light-dark cycle. *Brain research* 880:207-211.
- Weinstock M (2001) Effects of maternal stress on development and behaviour in rat offspring. *Stress* 4:157-167.
- Wetterberg L (1979) Clinical importance of melatonin. *Progress in brain research* 52:539-547.
- Whitman DB, Cox CD, Breslin MJ, Brashear KM, Schreier JD, Bogusky MJ, Bednar RA, Lemaire W, Bruno JG, Hartman GD, Reiss DR, Harrell CM, Kraus RL, Li Y, Garson SL, Doran SM, Prueksaritanont T, Li C, Winrow CJ, Koblan KS, Renger JJ, Coleman PJ (2009) Discovery of a potent, CNS-penetrant orexin receptor antagonist based on an n,n-disubstituted-1,4-diazepane scaffold that promotes sleep in rats. *ChemMedChem* 4:1069-1074.
- Wiegand M, Riemann D, Schreiber W, Lauer CJ, Berger M (1993) Effect of morning and afternoon naps on mood after total sleep deprivation in patients with major depression. *Biological psychiatry* 33:467-476.
- Williams RH, Chee MJ, Kroeger D, Ferrari LL, Maratos-Flier E, Scammell TE, Arrigoni E (2014) Optogenetic-mediated release of histamine reveals distal and autoregulatory mechanisms

- for controlling arousal. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 34:6023-6029.
- Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, Tokita S, Williams SC, Kisanuki YY, Marcus JN, Lee C, Elmquist JK, Kohlmeier KA, Leonard CS, Richardson JA, Hammer RE, Yanagisawa M (2003) Distinct narcolepsy syndromes in Orexin receptor-2 and Orexin null mice: molecular genetic dissection of Non-REM and REM sleep regulatory processes. *Neuron* 38:715-730.
- Willie JT, Sinton CM, Maratos-Flier E, Yanagisawa M (2008) Abnormal response of melanin-concentrating hormone deficient mice to fasting: hyperactivity and rapid eye movement sleep suppression. *Neuroscience* 156:819-829.
- Willner P (1984) The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology* 83:1-16.
- Willner P (2005) Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology* 52:90-110.
- Willner P, Sanger D, Emmett-Oglesby M (1993) Behavioural Sensitization. *Behavioural pharmacology* 4:287.
- Winokur A, DeMartinis NA, 3rd, McNally DP, Gary EM, Cormier JL, Gary KA (2003) Comparative effects of mirtazapine and fluoxetine on sleep physiology measures in patients with major depression and insomnia. *The Journal of clinical psychiatry* 64:1224-1229.
- Winokur A, Gary KA, Rodner S, Rae-Red C, Fernando AT, Szuba MP (2001) Depression, sleep physiology, and antidepressant drugs. *Depression and anxiety* 14:19-28.
- Winrow CJ, Tanis KQ, Reiss DR, Rigby AM, Uslaner JM, Uebele VN, Doran SM, Fox SV, Garson SL, Gotter AL, Levine DM, Roecker AJ, Coleman PJ, Koblan KS, Renger JJ (2010) Orexin receptor antagonism prevents transcriptional and behavioral plasticity resulting from stimulant exposure. *Neuropharmacology* 58:185-194.
- Winsky-Sommerer R, Yamanaka A, Diano S, Borok E, Roberts AJ, Sakurai T, Kilduff TS, Horvath TL, de Lecea L (2004) Interaction between the corticotropin-releasing factor system and hypocretins (orexins): a novel circuit mediating stress response. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 24:11439-11448.
- Wisor JP, Nishino S, Sora I, Uhl GH, Mignot E, Edgar DM (2001) Dopaminergic role in stimulant-induced wakefulness. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 21:1787-1794.
- Wisor JP, Wurts SW, Hall FS, Lesch KP, Murphy DL, Uhl GR, Edgar DM (2003) Altered rapid eye movement sleep timing in serotonin transporter knockout mice. *Neuroreport* 14:233-238.
- Witt-Enderby PA, Bennett J, Jarzynka MJ, Firestone S, Melan MA (2003) Melatonin receptors and their regulation: biochemical and structural mechanisms. *Life sciences* 72:2183-2198.
- Wong EY, Herbert J (2006) Raised circulating corticosterone inhibits neuronal differentiation of progenitor cells in the adult hippocampus. *Neuroscience* 137:83-92.
- Wong ML, Kling MA, Munson PJ, Listwak S, Licinio J, Prolo P, Karp B, McCutcheon IE, Geraciotti TD, Jr., DeBellis MD, Rice KC, Goldstein DS, Veldhuis JD, Chrousos GP, Oldfield EH, McCann SM, Gold PW (2000) Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97:325-330.
- Wood MD, Reavill C, Trail B, Wilson A, Stean T, Kennett GA, Lightowler S, Blackburn TP, Thomas D, Gager TL, Riley G, Holland V, Bromidge SM, Forbes IT, Middlemiss DN (2001) SB-243213; a selective 5-HT_{2C} receptor inverse agonist with improved anxiolytic profile: lack of tolerance and withdrawal anxiety. *Neuropharmacology* 41:186-199.
- Worthington J, Fava M, Davidson K, Alpert J, Nierenberg AA, Rosenbaum JF (1995) Patterns of improvement in depressive symptoms with fluoxetine treatment. *Psychopharmacology bulletin* 31:223-226.
- Wu J, Buchsbaum MS, Gillin JC, Tang C, Cadwell S, Wiegand M, Najafi A, Klein E, Hazen K, Bunney WE, Jr., Fallon JH, Keator D (1999) Prediction of antidepressant effects of sleep deprivation by metabolic rates in the ventral anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *The American journal of psychiatry* 156:1149-1158.

- Wu JC, Buchsbaum M, Bunney WE, Jr. (2001) Clinical neurochemical implications of sleep deprivation's effects on the anterior cingulate of depressed responders. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 25:574-78.
- Wu JC, Bunney WE (1990) The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *The American journal of psychiatry* 147:14-21.
- Wu YH, Ursinus J, Zhou JN, Scheer FA, Ai-Min B, Jockers R, van Heerikhuize J, Swaab DF (2013) Alterations of melatonin receptors MT1 and MT2 in the hypothalamic suprachiasmatic nucleus during depression. *Journal of affective disorders* 148:357-367.
- Wurtman RJ, Anton-Tay F (1969) The mammalian pineal as a neuroendocrine transducer. *Recent progress in hormone research* 25:493-522.
- Wyatt RJ, Kupfer DJ, Scott J, Robinson DS, Snyder F (1969) Longitudinal studies of the effect of monoamine oxidase inhibitors on sleep in man. *Psychopharmacologia* 15:236-244.
- Xi MC, Morales FR, Chase MH (1999) Evidence that wakefulness and REM sleep are controlled by a GABAergic pontine mechanism. *Journal of neurophysiology* 82:2015-2019.
- Xi MC, Morales FR, Chase MH (2001) The motor inhibitory system operating during active sleep is tonically suppressed by GABAergic mechanisms during other states. *Journal of neurophysiology* 86:1908-1915.
- Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiagarajan M, O'Donnell J, Christensen DJ, Nicholson C, Iliff JJ, Takano T, Deane R, Nedergaard M (2013) Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science* 342:373-377.
- Yamuy J, Fung SJ, Xi M, Chase MH (2004) Hypocretinergic control of spinal cord motoneurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 24:5336-5345.
- Yanai K, Son LZ, Endou M, Sakurai E, Watanabe T (1998) Targeting disruption of histamine H1 receptors in mice: behavioral and neurochemical characterization. *Life sciences* 62:1607-1610.
- Yang W, Wang Q, Kanes SJ, Murray JM, Nishikura K (2004) Altered RNA editing of serotonin 5-HT_{2C} receptor induced by interferon: implications for depression associated with cytokine therapy. *Brain research Molecular brain research* 124:70-78.
- Yeoh JW, Campbell EJ, James MH, Graham BA, Dayas CV (2014) Orexin antagonists for neuropsychiatric disease: progress and potential pitfalls. *Frontiers in neuroscience* 8:36.
- Yi LT, Li J, Geng D, Liu BB, Fu Y, Tu JQ, Liu Y, Weng LJ (2013) Essential oil of *Perilla frutescens*-induced change in hippocampal expression of brain-derived neurotrophic factor in chronic unpredictable mild stress in mice. *Journal of ethnopharmacology* 147:245-253.
- Young AH, Gallagher P, Watson S, Del-Estal D, Owen BM, Ferrier IN (2004a) Improvements in neurocognitive function and mood following adjunctive treatment with mifepristone (RU-486) in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 29:1538-1545.
- Young AH, Sharpley AL, Campling GM, Hockney RA, Cowen PJ (1994) Effects of hydrocortisone on brain 5-HT function and sleep. *Journal of affective disorders* 32:139-146.
- Young EA, Abelson J, Lightman SL (2004b) Cortisol pulsatility and its role in stress regulation and health. *Frontiers in neuroendocrinology* 25:69-76.
- Zafra F, Hengerer B, Leibrock J, Thoenen H, Lindholm D (1990) Activity dependent regulation of BDNF and NGF mRNAs in the rat hippocampus is mediated by non-NMDA glutamate receptors. *The EMBO journal* 9:3545-3550.
- Zager A, Andersen ML, Ruiz FS, Antunes IB, Tufik S (2007) Effects of acute and chronic sleep loss on immune modulation of rats. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* 293:R504-509.
- Zanardi R, Serretti A, Rossini D, Franchini L, Cusin C, Lattuada E, Dotoli D, Smeraldi E (2001) Factors affecting fluvoxamine antidepressant activity: influence of pindolol and 5-HTTLPR in delusional and nondelusional depression. *Biological psychiatry* 50:323-330.

- Zant JC, Leenaars CHC, Kostin A, Van Someren EJW, Porkka-Heiskanen T (2011) Increases in extracellular serotonin and dopamine metabolite levels in the basal forebrain during sleep deprivation. *Brain research* 1399:40-48.
- Zeman M, Jozsa R, Cornelissen G, Stebelova K, Bubenik G, Olah A, Poeggeler B, Huether G, Hardeland R, Nagy G, Czernus V, Pan W, Otsuka K, Halberg F (2005) Chronomics: circadian lead of extrapineal vs. pineal melatonin rhythms with an infradian hypothalamic exploration. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* 59 Suppl 1:S213-219.
- Zhang X, Gainetdinov RR, Beaulieu JM, Sotnikova TD, Burch LH, Williams RB, Schwartz DA, Krishnan KR, Caron MG (2005) Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression. *Neuron* 45:11-16.
- Zhou FC, Tao-Cheng JH, Segu L, Patel T, Wang Y (1998) Serotonin transporters are located on the axons beyond the synaptic junctions: anatomical and functional evidence. *Brain research* 805:241-254.
- Zhou FW, Xu JJ, Zhao Y, LeDoux MS, Zhou FM (2006) Opposite functions of histamine H1 and H2 receptors and H3 receptor in substantia nigra pars reticulata. *Journal of neurophysiology* 96:1581-1591.
- Zhou J, Cidlowski JA (2005) The human glucocorticoid receptor: one gene, multiple proteins and diverse responses. *Steroids* 70:407-417.
- Zhou R, Yuan P, Wang Y, Hunsberger JG, Elkahouloun A, Wei Y, Damschroder-Williams P, Du J, Chen G, Manji HK (2009) Evidence for selective microRNAs and their effectors as common long-term targets for the actions of mood stabilizers. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 34:1395-1405.
- Zimmerman NH, Menaker M (1979) The pineal gland: a pacemaker within the circadian system of the house sparrow. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 76:999-1003.
- Zobel AW, Nickel T, Kunzel HE, Ackl N, Sonntag A, Ising M, Holsboer F (2000) Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. *Journal of psychiatric research* 34:171-181.

Articles annexes sans relation avec le sujet de thèse

- Article 1 :

Antinociceptive effects of fluoxetine in a mouse model of anxiety/depression

- Article 2 :

Squalenoyl adenosine nanoparticles provide neuroprotection after stroke and spinal cord injury

- Article 3 :

Distinct circuits underlie the effects of 5-HT1B receptors on aggression and impulsivity

Article annexe n°1 : Antinociceptive effects of fluoxetine in a mouse model of anxiety/depression

Hache G, Guiard BP, **Le Dantec Y**, Orvoën S, David DJ, Gardier AM, Coudoré F.

Question posée : La modélisation d'un état d'anxiété/dépression chez la souris par administration chronique de corticostérone (modèle CORT) induit-elle des modifications de la sensibilité douloureuse chez la souris ?

La douleur est rapportée chez 60 à 90% des patients dépressifs et la douleur chronique est très souvent liée à la dépression. Afin d'identifier les mécanismes unissant ces pathologies, la modélisation de cette comorbidité d'un point de vue comportemental, mais également cellulaire et moléculaire chez l'animal, est incontournable. Cependant, les modèles animaux de douleur/dépression manquent généralement d'identification de médicaments actifs au niveau central. Dans cette étude, la sensibilité douloureuse a été évaluée au sein d'un modèle murin d'anxiété/dépression reposant sur l'administration chronique de corticostérone dans l'eau de boisson (modèle CORT). En effet, il n'existe aucune information sur la sensibilité douloureuse de ce modèle. De manière générale, il y existe peu de données sur des modèles animaux de dépression développant des douleurs chroniques permettant l'identification de médicaments efficaces. L'hyperalgie thermique a été évaluée par la mesure de la latence de léchage des pattes arrières des animaux disposés sur une plaque chaude (test de la plaque chaude) et l'allodynie au froid a été mesurée par la mesure du temps passé sur une plaque à 20°C (test de préférence de plaque). Dans un second temps, l'effet antalgique de l'administration chronique de fluoxétine dont on connaît les propriétés à corriger les altérations comportementales anxio/dépressives et cellulaires induites par la corticostérone, a été évalué sur le soulagement de la douleur. L'administration de fluoxétine a permis de réduire conjointement l'hyperalgie au chaud et l'allodynie au froid, dévoilant ainsi un lien entre l'humeur et la nociception dans le modèle CORT.

Contribution : Ma contribution personnelle dans cette étude se retrouve dans l'aide pour l'administration des traitements aux animaux et la réalisation des tests comportementaux.

Antinociceptive effects of fluoxetine in a mouse model of anxiety/depression

Guillaume Hache^a, Bruno P. Guiard^a, Yannick Le Dantec^a, Sophie Orvoën^a, Denis J. David^a, Alain M. Gardier^a and François Coudoré^{a,b}

Pain was reported by 60–90% of patients with depression, and chronic pain states are often linked to depression. Animal models of pain/depression are generally lacking for the identification of centrally active drugs. In the present study, pain sensitivity was assessed in a mouse model of anxiety/depression on the basis of chronic corticosterone (CORT) administration through the drinking water (CORT model). We measured thermal hyperalgesia as shown by a decrease in the latency to hind paw licking in the hot plate test and cold allodynia reflected by a decrease in the time spent on the plate set at 20°C in the thermal preference plate test. Subsequently, we determined the effect of chronic administration of the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine (an antidepressant known to reverse anxiety/depressive-like state in CORT-treated mice) on pain relief. Fluoxetine administration reduced both heat hyperalgesia and cold allodynia, thus unveiling a putative link between mood and nociception in the CORT model.

Introduction

Antidepressants including selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are able to prevent or reverse hyperalgesia in various animal models of pain [1]. Accordingly, acute or chronic administration of the SSRI fluoxetine produces antinociceptive effects in a thermal pain test in rodents [2,3]. Remarkably, intracerebroventricular injection of the serotonin (5-HT)-selective neurotoxin 5,6-Dihydrotryptamine, which induces a marked depletion in brain tissue levels of 5-HT, suppressed the antinociceptive effects of fluoxetine [3]. These results strongly suggest that SSRI-induced antinociception involves central serotonergic pathways. However, other studies have failed to demonstrate the antinociceptive effects of SSRIs in chronic pain models [4,5]. Although the reasons for such an inconsistency remain unknown, it is possible that animal models do not cover all dimensions of pain. Chronic pain is a common comorbidity factor accompanying depression: pain complaints are reported by 60–90% of depressed patients [6]. Although animal research in the field of pain has mainly focused on the mechanisms of nociception, pain perception in humans involves integration of sensory and emotional components [7]. These considerations indicate that pain and depressive symptoms need to be examined in parallel in a single animal model rather than by independent studies. However, animal models of comorbid pain/depression are generally lacking for the identification of centrally active drugs.

This hypothesis is consistent with previous clinical studies reporting the analgesic efficacy of fluoxetine in depressed patients suffering from pain disorders. Together, these results suggest that the CORT model, with pain/anxiety/depressive-like state, is a good candidate for translational research. *NeuroReport* 23:525–529 © 2012 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

NeuroReport 2012, 23:525–529

Keywords: analgesia, behavior, corticosterone, depression, pain, serotonin

^aLab NeuroPharmacology, Faculty of Pharmacy, Paris Sud University and
^bPharmacology and Toxicology Department, European Georges Pompidou Hospital, Paris, France

Correspondence to François Coudoré, PhD, MD, Lab NeuroPharmacology, Faculty of Pharmacy, Paris Sud University, EA 3544 Univ., Châtenay-Malabry, Paris F-92296, Cedex, France
Tel: +33 146 835 361; fax: +33 146 835 355;
e-mail: francois.coudore@u-psud.fr

Received 8 December 2011 accepted 16 March 2012

In this context, the first aim of the present study was to assess the pain sensitivity in corticosterone (CORT)-treated mice, a model known to display phenotypic alterations indicative of anhedonia, anxiety, social aversion, and resignation [8]. Because fluoxetine has been shown previously to reverse an anxiety/depressive-like state in this model [8], we also evaluated the effect of its chronic administration upon nociceptive behaviors.

Materials and methods

Animals

C57BL/6J male mice were purchased from Elevage Janvier (Le Genest sur l'Isle, France) and were 8–10 weeks of age. They were kept in a temperature-controlled room (22 ± 2°C) on a 12-h light–dark cycle. Food and water were freely available. Experimental procedures were performed according to the recommendation of the European Community (86/609/EEC) and the French National Committee (87/848) for care and use of laboratory animals (permission #B 92-373, F. Coudoré). Nociceptive tests were carried out according to the ethical guidelines of the International Association for the Study of Pain [9].

Induction and validation of the anxious/depressive-like state

The anxious/depressive-like state was induced in mice through CORT treatment (Sigma-Aldrich, St Louis, Missouri, USA; 6–7 mg/kg/day in drinking water for 8

weeks) [8]. The phenotype was analyzed using the following paradigms: open field (OF), the four-plate test (FPT), the novelty suppressed feeding (NSF) test, and coat state examination.

The OF test was performed as described previously [10] to compare anxiety-like responses between vehicle-treated and CORT-treated mice. In brief, motor activity was quantified in four Plexiglas boxes $43 \times 43 \text{ cm}^2$ (MED Associates, Georgia, Vermont, USA). Activity chambers were computer interfaced for data sampling. The computer defined grid lines dividing the center and surrounding regions, with the center square consisting of four lines, 11 cm from the wall of the cage.

The FPT is an anxiety test based on spontaneous responses. Animals were exposed to a novel environment and the exploration was suppressed by the delivery of a mild electric foot shock contingent (0.6 mA; 0.5 s) to quadrant crossing. Animals can only escape from this aversive situation by remaining motionless (passive avoidance) [11].

The NSF is a conflict test that elicits competing motivations between the drive to eat and the fear of venturing into the center of the brightly lit arena [8]. A longer latency to feed reveals an anxio/depressive state.

The coat state measure is a reliable and well-validated index of a depressed-like state in mice [10]. The total score results from the sum of the score of five different body parts of the mouse: head, neck, dorsal/ventral coat, tail, fore/hindpaws. For each body part, a score of 0 was given for a well-groomed coat and 1 for an unkempt coat [12].

Behavioral assessment of nociception

Thermal hyperalgesia was tested with the hot plate test (HPT) [9]. Mice were placed on a metal plate maintained at 55°C . The latency to the first hind paw licking response was taken as an index of the heat nociceptive threshold. The cutoff was set at 1 min to avoid damage to the paw.

Cold sensitivity was assessed using two paradigms, the cold plate test and the thermal preference plate test (T2PT) (Bioseb, Vitrolles, France). Mice were placed on a metal plate maintained at 2°C . The latency to the first jump was taken as an index of the cold nociceptive threshold. The cutoff was set at 3 min to avoid paw damage. Cold allodynia was assessed by T2PT, where mice were allowed to explore an enclosure in which the floor was composed of two computer-managed metal plates. One plate was set at a comfortably tolerated temperature, that is 30°C , and the other at the test temperature. The time spent on each plate was measured.

Drug and reagents

CORT (Sigma-Aldrich) was dissolved in a vehicle (0.45% hydroxyl- β -cyclodextrin; Sigma-Aldrich). Fluoxetine hydrochloride was purchased from Anawa Trading (Wangen,

Zurich, Switzerland). CORT (6–7 mg/kg/day) was delivered in opaque bottles to protect it from light, available *ad libitum* in the drinking water. Control mice received β -cyclodextrin. Fluoxetine (18 mg/kg/day) was added to drinking water after 4 weeks of CORT treatment. The dose and duration used were chosen on the basis of their ability to reverse an anxiodepressive phenotype in this model [8].

Statistical analysis

All data are shown as mean \pm SEM. Statistical analyses were performed using Stat-View 5.0 software (Abacus Concepts Inc., Berkeley, California, USA). Student's *t*-test was used for comparison between two groups of data. A two-way analysis of variance (ANOVA) followed by a Bonferroni's post-hoc test was performed for T2PT (Fig. 2b) and a one-way ANOVA with repeated measures was used to determine the effect of fluoxetine in the HPT (Fig. 3a). The accepted level of significance was defined as a *P* value less than 0.05.

Results

Validation of the anxio/depressive phenotype

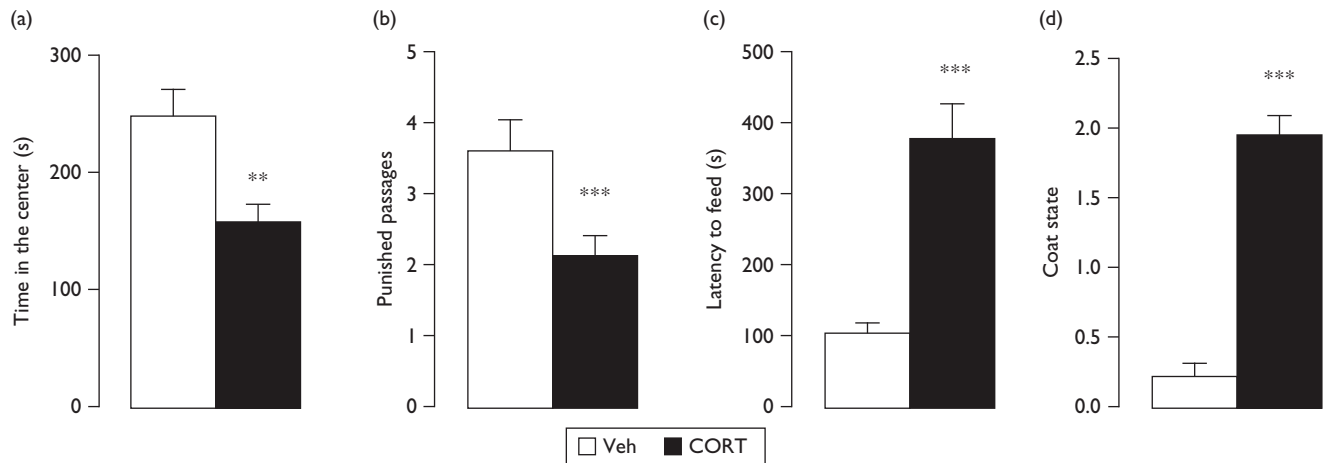
Using the OF test, the chronic exposure to exogenous CORT produced a marked decrease in the time spent in the center of the arena (248 ± 23 vs. 158 ± 15 s in CORT-treated and vehicle-treated mice, respectively [$t_{(26)} = 3.27$, $P < 0.01$]; Fig. 1a). This behavior indicates an anxiogenic-like phenotype.

The conditioned fear induced by the FPT was first validated using a pharmacological approach with morphine (10 mg/kg, intraperitoneally). As the mice received an electric shock, it was possible that some modifications of (a) pain perception, (b) transfer, and/or (c) central integration of the nociceptive message were involved in the modified responses to the electrical stimuli. To disambiguate drug-induced anti-punishment effects obtained in FPT from alteration of pain sensitivity, we confirmed that morphine did not increase the number of shocks received in this test as observed with classic anxiolytic treatment with diazepam (1 mg/kg, intraperitoneally; data not shown). The chronic CORT treatment led to a significant decrease in the punished passages between plates during a 1-min-session test (3.6 ± 0.45 vs. 2.1 ± 0.29 in CORT-treated and vehicle-treated mice, respectively [$t_{(38)} = 3.81$, $P < 0.001$]; Fig. 1b). This confirms the anxiety-like phenotype unveiled in the OF paradigm.

In the NSF test, chronic CORT treatment increased the latency to feed (105 ± 14 vs. 377 ± 55 s in CORT-treated and vehicle-administered mice, respectively [$t_{(38)} = 5.20$, $P < 0.001$]; Fig. 1c) during the 10-min period. This result suggests that CORT-treated mice displayed a depressive/anxiety-like behavior.

Finally, the coat state measure showed that chronic CORT treatment induced a deterioration of the coat

Fig. 1



A 4-week chronic corticosterone (CORT) treatment (6–7 mg/kg/day) induced an anxiety/depressive-like phenotype. The treatment induces a highly anxious state reflected by (a) a reduced total time spent in the center in the open field, (b) a decreased number of punished passages in the four-plate test, (c) an increased latency to feed in the NSF paradigm that assesses anxiety/depressive-like behaviors, and (d) alterations in coat state, an index of self-neglect in CORT-treated mice. Data represent mean \pm SEM. ** $P < 0.01$ and *** $P < 0.001$: significantly different from vehicle (Veh)-treated mice.

state score, demonstrating a depressed-like state (0.23 ± 0.1 vs. 1.96 ± 0.13 in CORT-administered and vehicle-administered mice, respectively [$t_{(26)} = 10.65$, $P < 0.001$]; Fig. 1d).

All these data are consistent with previous studies [8,10] and validate CORT-treated mice as a model associated with an anxiety/depressive-like phenotype.

Assessment of thermal nociception

Next, nociceptive behaviors were assessed in all of the animals that developed an anxiety/depressive-like phenotype.

Using the T2PT, a two-way ANOVA (treatment \times temperature) on the time spent on the 30°C plate revealed a significant main effect of the temperature of the second plate [$F_{(9,140)} = 27.95$, $P < 0.001$; Fig. 2b]. The Bonferroni post-hoc test revealed a significant effect of CORT treatment when the second plate was stored at 20°C ($P < 0.05$). Thus, CORT-treated mice significantly discriminated the 20°C stored plate, whereas vehicle-treated mice did not show any significant preference for either plate (14.0 ± 1.5 vs. $31.1 \pm 5.4\%$ of time spent on plate 20°C [$t_{(31)} = 3.10$, $P < 0.01$]; Fig. 2c). Such avoidance to a non-nociceptive temperature could be interpreted as a cold allodynia. No cold hyperalgesia was observed using the cold plate test (data not shown).

In the HPT ($55 \pm 0.5^\circ\text{C}$), CORT-treated mice elicited a statistically significant reduction in the latency to hind paw licking compared with vehicle-administered mice (11.6 ± 0.6 vs. 17 ± 1.2 s [$t_{(35)} = 2.19$, $P < 0.001$]; Fig. 2a).

Assessment of the antinociceptive effects of the chronic fluoxetine treatment

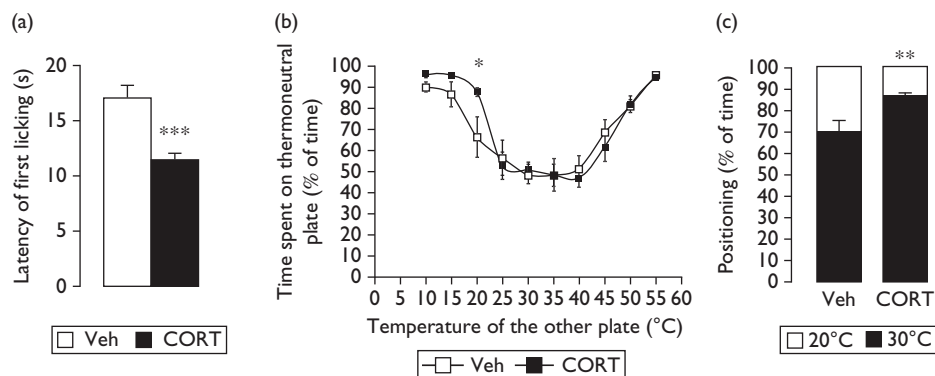
In the HPT ($55 \pm 0.5^\circ\text{C}$), 4 weeks of fluoxetine treatment (18 mg/kg/day) produced an increase in hind paw licking latencies in CORT mice (23.8 ± 5.1 vs. 11.6 ± 0.6 s), whereas no effect was observed in vehicle-treated mice (16.0 ± 1.6 vs. 17.1 ± 1.2 s; $F_{(1,14)} = 5.47$, $P < 0.05$; Fig. 3a).

Using the T2PT, 4 weeks of fluoxetine treatment resulted in an increase in the time spent on the plate stored at 20°C for CORT-treated mice compared with vehicle-treated mice (49.3 ± 22.3 vs. 16.2 ± 20.1 s; $t_{(22)} = 2.81$; $P < 0.01$; Fig. 3b).

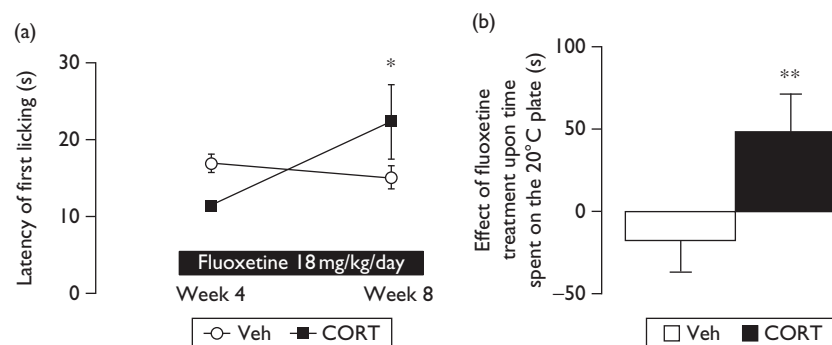
Together, these results emphasized a significant analgesic effect of fluoxetine on both heat hyperalgesia and cold allodynia.

Discussion

The present study reveals for the first time important modifications in nociceptive endpoints, such as thermal hyperalgesia and cold allodynia, in a mouse model of anxiety/depression based on chronic administration of CORT to the drinking water. Signs and symptoms of nociceptive hypersensitivity in mouse models of anxiety/depression are poorly described in the literature. Although Sacharczuk *et al.* [13] reported thermal hyperalgesia in mice with high opioid system activity subjected to chronic mild stress, further investigations are required to confirm the nociceptive state of depressed animals such as mice subjected to a learned helplessness protocol or olfactory bulbectomy. A recent study, however, reported a possible relation between a brief and reversible increase in stress-induced CORT concentrations and appearance of abnormal pain sensitivity in mice.

Fig. 2

Variations in pain sensitivity in a mouse model of anxiety/depression induced by a chronic corticosterone (CORT) treatment (6–7 mg/kg/day orally). Data represent mean \pm SEM. (a) Thermal hyperalgesia in the hot plate test ($+55 \pm 0.5^\circ\text{C}$) assessed by a significant decrease in the latency to the first hind paw licking. *** $P < 0.001$: significantly different from vehicle (Veh)-treated mice. (b, c) Cold allodynia in the thermal preference plate test assessed by the positioning of animals between a plate stored at a thermoneutral temperature (30°C) and another plate at different (painful or non-painful) temperatures. Data are shown as (b) mean of the time spent on the thermoneutral plate (30°C) or (c) percentage of time spent on each plate, one at 30°C and the second at 20°C . * $P < 0.05$ and ** $P < 0.01$: significantly different from Veh-treated mice.

Fig. 3

Chronic fluoxetine treatment (18 mg/kg/day) significantly prevents the development of hind paw thermal hyperalgesia and cold allodynia in the corticosterone (CORT) model. All data are shown as mean \pm SEM. (a) The latency to the first hind paw licking is increased in the hot plate test. * $P < 0.05$ versus vehicle (Veh) analysis of variance repeated measure. (b) The time spent on the plate stored at 20°C is increased in the thermal preference plate test. Values are plotted as the difference (s) between the times spent on the 30°C to 20°C plate before and after fluoxetine treatment. ** $P < 0.01$ significantly different from Veh-treated mice.

Nevertheless, these observations were made in a fibromyalgia-like animal model, which does not display depressive phenotype [14]. In marked contrast, social defeated mice [15] displayed an opioid-dependent analgesia [16]. Interestingly, our results are consistent with studies performed in other species. For example, in rats, an acute local CORT administration within the amygdala resulted in both long-term anxiety and increased sensitivity to painful stimuli [17], suggesting that stress and anxiety can enhance nociceptive processing by descending supraspinal pathways originating from within the central nucleus of the amygdala.

One of the most remarkable results obtained herein is the observation that a chronic treatment with the SSRI fluoxetine, which normalizes anxiety-depressive-like phenotype in CORT-treated mice [8], also attenuated

both thermal hyperalgesia and cold allodynia in this model. Moreover, the lack of effects of fluoxetine on nociceptive thresholds in control mice emphasizes the importance of the affective dimension of pain and suggests that the altered pain perception in CORT-treated mice is likely related to the anxiety/depressive state. Some SSRIs have shown efficacy in animal models of pain [1] and greater efficacy compared with placebo in chronic pain management [18]. However, they are not recommended for the treatment of chronic pain [19]. Indeed, in humans, various neuropathic pain conditions can respond to dual-acting agents, but not to SSRIs [20].

The possibility that fluoxetine may be active on pain, specifically in the context of mood disorders, is consistent with previous clinical studies reporting the analgesic

efficacy of fluoxetine in pain disorders in patients with depression [21]. In the latter study, results were analyzed by separating depressive and nondepressive groups. A significant difference was observed between fluoxetine and placebo in patients with persistent somatoform pain disorder and depression, whereas no difference was found in the nondepressive group. SSRIs may thus exert their analgesic effect by modulating the affective aspect of pain in addition to a putative influence on sensory mechanisms. Interestingly, it has been shown recently that sustained administration of fluoxetine produced a greater enhancement of serotonergic neurotransmission in CORT-treated compared with vehicle-treated mice [22]. The latter results provide cellular explanations for the antidepressant and likely analgesic effects produced by SSRIs under pathological conditions.

Altered functioning of descending inhibitory and/or facilitatory pathways in patients with depression seems to be one of the major physiopathological hypotheses contributing to chronic pain. The involvement of monoamines, including serotonin and noradrenaline, in these pathways [23] is in agreement with the prescription of monoaminergic antidepressants such as tricyclics, SSRIs, and the dual serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor duloxetine or venlafaxine to treat chronic pain [24]. Further investigations in the CORT model should concentrate on the implication of brain monoaminergic regions involved in the initiation of the descending controls of pain as a main target mediating antidepressant-like effects. Interestingly, the amygdala and the cingulate cortex are two connected brain regions modulating both sensory and emotional components of pain [25]. This neural connectivity could mediate the relay of emotion-related information that may be recruited and/or affected in diseases in which mood is altered.

Acknowledgements

This work has been supported by the technical assistance of the Animal Care Facility of the Institut Fédératif de Recherche IFR141 of the University of Paris Sud 11. The authors thank Dr G. Munro for helpful discussions and critical reading of the manuscript.

Guillaume Hache, Bruno P. Guiard, Denis J. David, Alain M. Gardier, François Coudoré: participated in the design of the study and wrote or contributed to the writing of the manuscript; Guillaume Hache, Yannick Le Dantec, Sophie Orvoën: conducted experiments; Guillaume Hache, Bruno P. Guiard, Denis J. David, François Coudoré: performed data analysis.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

- Hache G, Coudoré F, Gardier AM, Guiard BP. Monoaminergic antidepressants in the relief of pain: potential therapeutic utility of triple reuptake inhibitors (TRIs). *Pharmaceuticals* 2011; **4**:285–342.
- Begovic A, Zulic I, Becic F. Testing of analgesic effect of fluoxetine. *Bosn J Basic Med Sci* 2004; **4**:79–81.
- Singh VP, Jain NK, Kulkarni SK. On the antinociceptive effect of fluoxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor. *Brain Res* 2001; **915**:218–226.
- Garcia X, del Valle J, Escribano E, Domenech J, Queralt J. Analgesic and antiallodynic effects of antidepressants after infiltration into the rat. *Pharmacology* 2010; **86**:216–223.
- Sawynok J, Esser MJ, Reid AR. Peripheral antinociceptive actions of desipramine and fluoxetine in an inflammatory and neuropathic pain test in the rat. *Pain* 1999; **82**:149–158.
- Leo RJ. Chronic pain and comorbid depression. *Curr Treat Options Neurol* 2005; **7**:403–412.
- Melzack R. The future of pain. *Nat Rev Drug Discov* 2008; **7**:629.
- David DJ, Samuels BA, Rainer Q, Wang JW, Marsteller D, Mendez I, *et al.* Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. *Neuron* 2009; **62**:479–493.
- Espejo EF, Mir D. Structure of the rat's behaviour in the hot plate test. *Behav Brain Res* 1993; **56**:171–176.
- Rainer Q, Xia L, Guilloux JP, Gabriel C, Mocaer E, Hen R, *et al.* Beneficial behavioural and neurogenic effects of agomelatine in a model of depression/anxiety. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; [Epub ahead of print].
- Ripoll N, Hascoet M, Bourin M. The four-plates test: anxiolytic or analgesic paradigm? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; **30**:873–880.
- Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, *et al.* Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003; **301**:805–809.
- Sacharczuk M, Juszcak G, Swiergiel AH, Jaszczak K, Lipkowski AW, Sadowski B. Alcohol reverses depressive and pronociceptive effects of chronic stress in mice with enhanced activity of the opioid system. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2009; **69**:459–468.
- Nishiyori M, Uchida H, Nagai J, Araki K, Mukae T, Kishioka S, *et al.* Permanent relief from intermittent cold stress-induced fibromyalgia-like abnormal pain by repeated intrathecal administration of antidepressants. *Mol Pain* 2011; **7**:69.
- Berton O, McClung CA, Dileone RJ, Krishnan V, Renthal W, Russo SJ, *et al.* Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science* 2006; **311**:864–868.
- McLaughlin JP, Li S, Valdez J, Chavkin TA, Chavkin C. Social defeat stress-induced behavioral responses are mediated by the endogenous kappa opioid system. *Neuropsychopharmacology* 2006; **31**:1241–1248.
- Myers B, Greenwood-Van Meerveld B. Elevated corticosterone in the amygdala leads to persistent increases in anxiety-like behavior and pain sensitivity. *Behav Brain Res* 2010; **214**:465–469.
- Ansari A. The efficacy of newer antidepressants in the treatment of chronic pain: a review of current literature. *Harv Rev Psychiatry* 2000; **7**:257–277.
- Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, *et al.* EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; **17**:e1113–e1188.
- Staiger TO, Gaster B, Sullivan MD, Deyo RA. Systematic review of antidepressants in the treatment of chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2003; **28**:2540–2545.
- Luo YL, Zhang MY, Wu WY, Li CB, Lu Z, Li QW. A randomized double-blind clinical trial on analgesic efficacy of fluoxetine for persistent somatoform pain disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; **33**:1522–1525.
- Rainer Q, Nguyen HT, Quesseveur G, Gardier AM, David DJ, Guiard BP. Functional status of somatodendritic serotonin 1A autoreceptor after long-term treatment with fluoxetine in a mouse model of anxiety/depression based on repeated corticosterone administration. *Mol Pharmacol* 2012; **81**:106–112.
- Stahl S, Briley M. Understanding pain in depression. *Hum Psychopharmacol* 2004; **19** (Suppl 1):S9–S13.
- Wright A, Luedtke KE, Vandenberg C. Duloxetine in the treatment of chronic pain due to fibromyalgia and diabetic neuropathy. *J Pain Res* 2011; **4**:1–10.
- Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002; **66**:355–474.

Article annexe n°2 : Squalenoyl adenosine nanoparticles provide neuroprotection after stroke and spinal cord injury

Alice Gaudin¹, Müge Yemisci², Hakan Eroglu³, Sinda Lepetre-Mouelhi¹, Omer Faruk Turkoglu⁴, Seçil Caban³, Mustafa Fevzi Sargon⁵, Sébastien Garcia-Argote⁶, Grégory Pieters⁶, Olivier Loreau⁶, Bernard Rousseau⁶, Oya Tagit⁷, Niko Hildebrandt⁷, **Yannick Le Dantec**⁸, Julie Mouglin¹, Sabrina Valetti¹, Hélène Chacun¹, Valérie Nicolas⁹, Didier Desmaële¹, Karine Andrieux^{*1}, Yilmaz Capan³, Turgay Dalkara², Patrick Couvreur¹

Abstract

There is an urgent need to develop new therapeutic approaches for the treatment of severe neurological trauma, such as stroke and spinal cord injuries. However, many drugs with potential neuropharmacological activity, like adenosine, are inefficient upon systemic administration because of their fast metabolization and rapid clearance from the bloodstream, and eventually due to their inability to cross the Blood-Brain Barrier (BBB) and/or the Blood-Spinal Cord Barrier (BSCB). Here, we show that the conjugation of adenosine to the lipid squalene and the subsequent formation of nanoassemblies allows a prolonged circulation of this nucleoside, to provide neuroprotection in a mouse stroke model and a rat spinal cord injury model. The animals receiving systemic administration of SQAd nanoassemblies showed a significant improvement of neurologic deficit score in the case of cerebral ischemia, and an early motor recovery of the forelimbs in the case of spinal cord injury. Moreover, in vitro and in vivo studies demonstrated that the nanoassemblies were able to extend adenosine circulation and its interaction with the neurovascular unit. This paper shows, for the first time, that a hydrophilic and rapidly metabolized molecule like adenosine may become pharmacologically efficient thanks to a single conjugation with the lipid squalene.

Contribution : Ma contribution dans cet article intervient suite à la demande d'un reviewer de vérification des effets centraux de l'injection périphérique de nanoparticules d'adénosine-squalène. En effet, l'adénosine participant à la pression homéostatique de sommeil, j'ai vérifié le profil veille/sommeil d'animaux ayant reçus une injection de nanoparticules d'adénosine-squalène en intraveineux dans la queue. Par l'analyse de l'éveil, du sommeil lent et paradoxal, de la latence d'apparition du sommeil nous n'avons pas observé de différences en regard du groupe contrôle, suggérant la dégradation rapide des nanoparticules ou l'absence de passage de la barrière hémato-encéphalique.

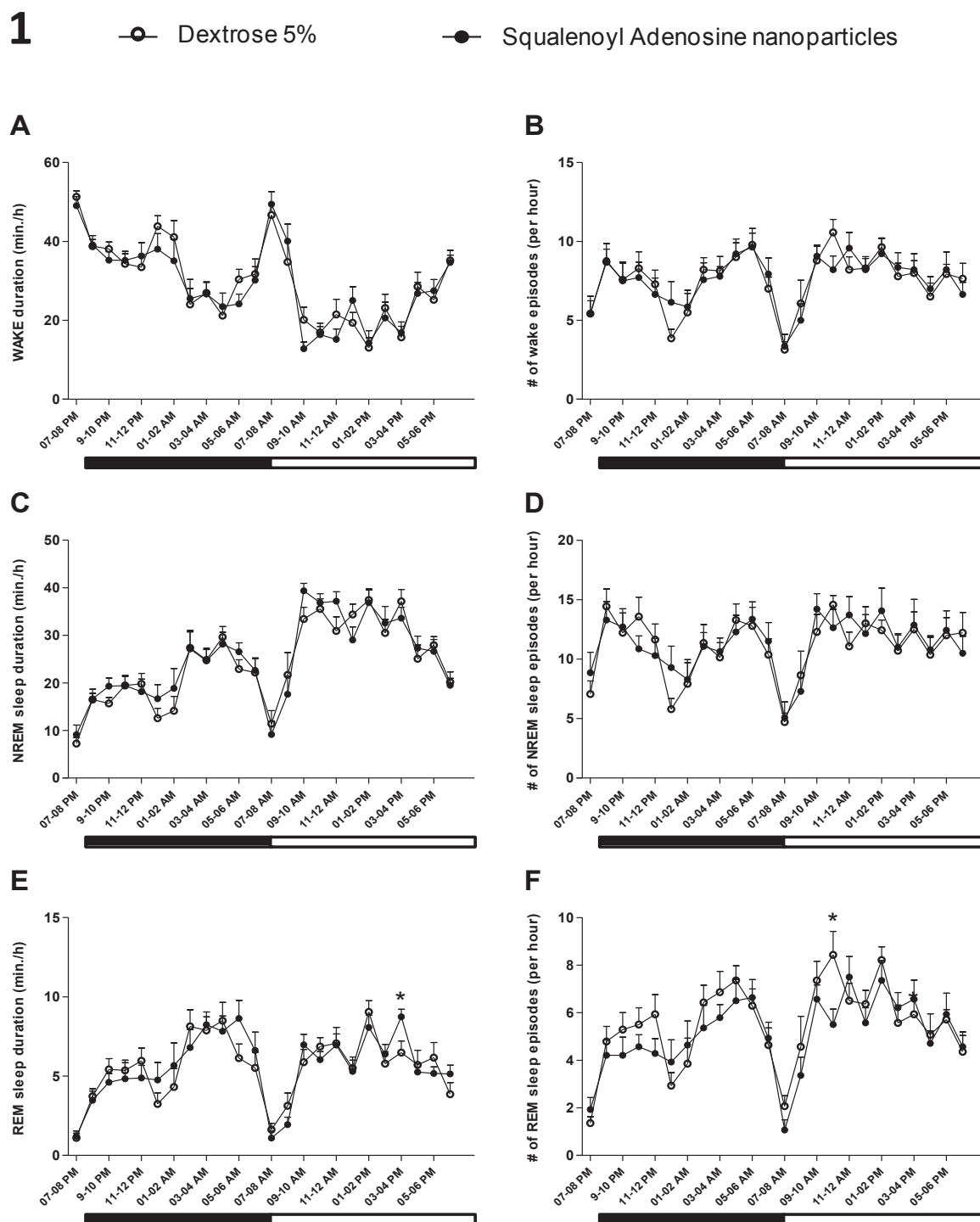


Figure 1: Effects of acute injection of AdSq or its vehicle dextrose 5% on the sleep/wake pattern during the 24h recording time. A: Wake duration (minutes). **B:** Number of wake episodes (per hour). **C:** NREM sleep duration (minutes). **D:** Number of NREM sleep (per hour). **E:** REM sleep duration (minutes). **F:** Number of REM sleep (per hour). Values plotted are means \pm S.E.M. ($n=14$ per groups); * $p<0.05$ in ANOVA analysis followed by a Fischer's post hoc test in comparison to the dextrose 5%-treated group. Black bars under the X-axis represent the dark phase (7:00 PM to 7:00 AM) and white bars the light phase. NREM: Non-Rapid Eye Movement sleep; REM: Rapid Eye Movement sleep; #: number.

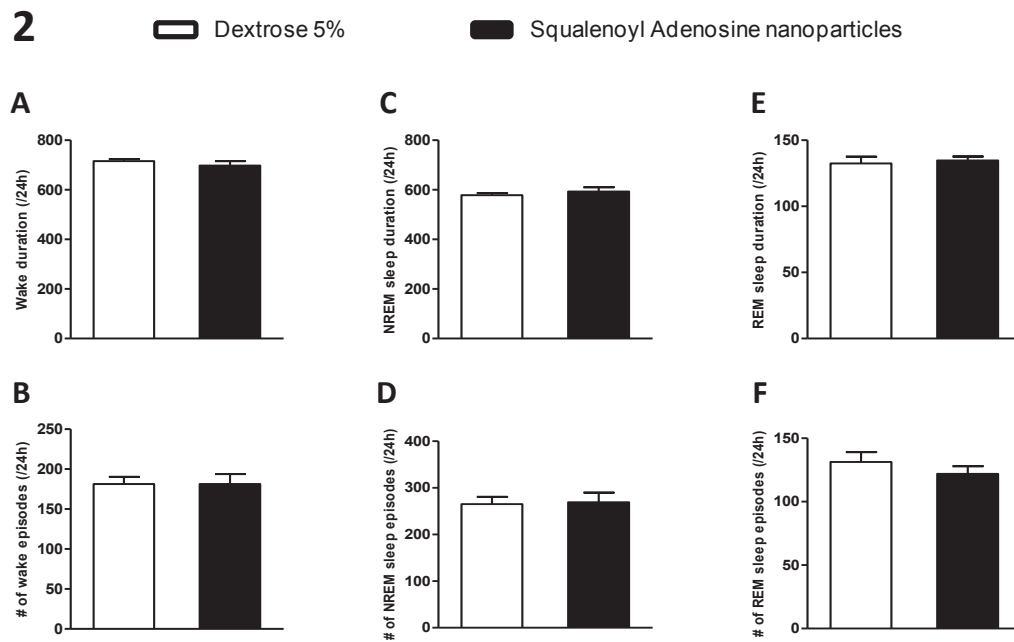


Figure 2: Effects of acute injection of AdSq or its vehicle dextrose 5% on the duration and number of wake (A, B), NREM sleep (C, D) and REM sleep (E, F) during the 24h recording time. Values plotted are means \pm S.E.M. (n=14 per groups); Significance was tested in ANOVA analysis followed by a Fischer's post hoc test in comparison to the dextrose (5%) treated group. NREM: Non-Rapid Eye Movement sleep; REM: Rapid Eye Movement sleep; #: number.

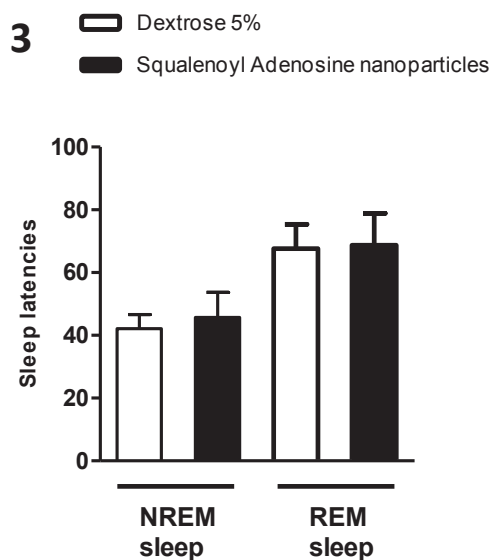


Figure 3: Effects of acute injection of AdSq or its vehicle dextrose 5% on the NREM and REM sleep latencies. Values plotted are means \pm S.E.M. (n=14 per groups); Significance was tested in ANOVA analysis followed by a Fischer's post hoc test in comparison to the dextrose (5%) treated group. NREM: Non-Rapid Eye Movement sleep; REM: Rapid Eye Movement sleep.

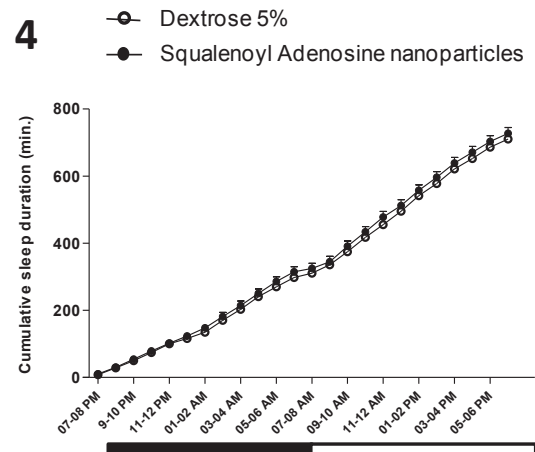


Figure 4: Effects of acute injection of AdSq or its vehicle dextrose 5% on the cumulative sleep duration. Values plotted are means \pm S.E.M. (n=14 per groups); Significance was tested in ANOVA analysis followed by a Fischer's post hoc test in comparison to the dextrose (5%) treated group.

Period	% Total power	WAKE		NREM sleep		REM sleep	
		Dextrose 5%	AdSq	Dextrose 5%	AdSq	Dextrose 5%	AdSq
24h	Delta (0.5-4.99 Hz)	36.6±1.6	35.5±1.8	44.6±1.9	42.2±1.8	16.7±0.6	16.8±0.8
	Theta (5-9.99 Hz)	42.2±1.3	42.7±1.5	32±0.9	34±1.3	55.5±1	55.7±1.5
	Alpha (10-14.99 Hz)	9.9±0.2	10±0.4	12±0.6	12.1±0.3	12.9±0.4	13.1±0.4
	Beta (15-29.99 Hz)	10.9±0.4	11.4±0.6	11.1±0.6	11.4±0.5	13.3±0.4	13.2±0.6
Dark phase (07:00 PM-07:00 AM)	Delta (0.5-4.99 Hz)	36.2±1.6	35.1±1.6	47.2±1.8	44.5±2	17.1±0.7	17.3±0.8
	Theta (5-9.99 Hz)	42.6±1.3	43.1±1.4	30.7±0.9	33±1.4	54.8±1.1	55.1±1.4
	Alpha (10-14.99 Hz)	10±0.2	10.1±0.3	11.2±0.5	11.4±0.3	12.9±0.4	12.8±0.4
	Beta (15-29.99 Hz)	10.9±0.4	11.4±0.6	10.7±0.6	11±0.6	13.6±0.4	13.4±0.5
Light phase (07:00 AM-07:00 PM)	Delta (0.5-4.99 Hz)	37.2±1.6	36.2±2	42.9±2	40.6±1.7	16.5±0.6	16.3±0.8
	Theta (5-9.99 Hz)	41.7±1.3	42.2±1.6	33±1	34.9±1.1	56.1±1	56.3±1.6
	Alpha (10-14.99 Hz)	9.8±0.2	9.9±0.5	12.5±0.6	12.6±0.3	13±0.5	13.3±0.4
	Beta (15-29.99 Hz)	10.7±0.4	11.2±0.7	11.4±0.6	11.7±0.5	13±0.4	13±0.6

Table 1: Effects of acute injection of AdSq or its vehicle Dextrose 5% on EEG power spectrum during wake, NREM sleep and REM sleep.

Article annexe n°3 : Distinct circuits underlie the effects of 5-HT_{1B} receptors on aggression and impulsivity

Katherine M. Nautiyal, Kenji Tanaka, Mary M. Barr, Laurent Tritschler, **Yannick Le Dantec**, Denis J. David, Alain M. Gardier, Carlos Blanco, René Hen, Susanne E. Ahmari

Les comportements impulsifs et agressifs sont modulés par la signalisation sérotoninergique et particulièrement au travers des récepteurs 5-HT_{1B}. Les souris inactivées pour ce récepteur sont très agressives et présentent une augmentation de leur impulsivité. Des polymorphismes de ce récepteur sont associés à la colère et à la toxicomanie chez l'Homme. Pour décortiquer les mécanismes par lesquels le récepteur 5-HT_{1B} affecte ces comportements, un nouveau modèle animal murin a été développé pour réguler spatialement et temporellement l'expression du récepteur 5-HT_{1B}. Les résultats démontrent que les hétéro-récepteurs 5-HT_{1B} dans le cerveau antérieur au cours de la période postnatale contribuent au développement des systèmes neuronaux sous-tendant l'agressivité à l'état adulte. Cependant, des hétéro-récepteurs distincts sont impliqués dans la médiation de l'impulsivité et agissent à l'âge adulte. Corrélant avec le phénotype d'impulsivité, une élévation des concentrations extracellulaires de dopamine au sein du noyau accumbens a été rapportée en l'absence des récepteurs 5-HT_{1B}. Cette élévation des concentrations de dopamine extracellulaires dans le noyau accumbens est normalisée lors de la restauration des récepteurs 5-HT_{1B} à l'âge adulte. Dans l'ensemble, ces données montrent que l'impact des récepteurs 5-HT_{1B} sur le comportement agressif est déterminé au cours de l'adolescence mais qu'un ensemble distinct de récepteurs 5-HT_{1B} influence le comportement impulsif à l'âge adulte.

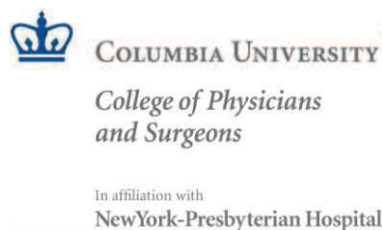
Contribution : Ma contribution personnelle au sein de ce travail de collaboration se retrouve dans l'évaluation de variations neurochimiques en dopamine par la technique de microdialyse intracérébrale chez la souris éveillée, couplé à l'analyse des dialysats par chromatographie liquide à hautes performances (HPLC). Ainsi, j'ai réalisé les sondes de microdialyse et participer à l'implantation intracérébrale de celles-ci au sein du noyau accumbens et du striatum dorsolatéral des souris knockout inductibles 5-HT_{1B} par administration de doxycycline.

Neuron

Distinct circuits underlie the effects of 5-HT1B receptors on aggression and impulsivity --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	NEURON-D-14-00910
Full Title:	Distinct circuits underlie the effects of 5-HT1B receptors on aggression and impulsivity
Article Type:	Research Article
Keywords:	
Corresponding Author:	Katherine M Nautiyal Columbia University New York, NY UNITED STATES
First Author:	Katherine M Nautiyal
Order of Authors:	Katherine M Nautiyal Kenji F Tanaka Mary Margaret Barr Laurent Tritschler Yannick Le Dantec Denis J David Alain M Gardier Carlos Blanco Rene Hen Susanne E Ahmari
Abstract:	Impulsive and aggressive behaviors are modulated by serotonergic signaling, specifically through the serotonin 1B receptor (5-HT1BR). 5-HT1BR knockout mice are highly aggressive and show increased impulsivity, and 5-HT1BR polymorphisms are associated with anger and drug addiction in humans. To dissect the mechanisms by which the 5-HT1BR affects these phenotypes, we developed a novel mouse model to spatially and temporally regulate 5-HT1BR expression. Our results demonstrate that forebrain 5-HT1B heteroreceptors expressed during an early postnatal period contribute to the development of neural systems underlying adult aggression. However, distinct heteroreceptors are involved in mediating impulsivity and they act during adulthood. Correlating with the impulsivity, dopamine in the nucleus accumbens is elevated in the absence of 5-HT1BRs, and normalized following adult rescue of the receptor. Overall these data show that while the impact of 5-HT1BR on aggressive behavior is laid down during adolescence, a distinct set of 5-HT1B receptors influence impulsive behavior during adulthood.
Suggested Reviewers:	Trevor Robbins University of Cambridge twr2@cam.ac.uk Suggested reviewer Kerry Ressler Emory University kressle@emory.edu Suggested reviewer Francis Lee Cornell University fslee@med.cornell.edu Suggested reviewer Eric Nestler Mount Sinai

	eric.nestler@mssm.edu Suggested Reviewer
	Mark Geyer UCSD mgeyer@ucsd.edu Suggested reviewer
Opposed Reviewers:	



RENE HEN, PhD
Professor,
Departments of Neuroscience,
Psychiatry & Pharmacology
Columbia University,
College of Physicians & Surgeons
Director,
Division of Integrative Neuroscience,
Department of Psychiatry,
The New York State Psychiatric Institute &
Research Foundation for Mental Hygiene, Inc.
1051 Riverside Drive
Annex 767, Unit 87
New York, NY 10027
Tel: 212-543-5328
Fax: 212-543-5074
Rh95@columbia.edu

June 5, 2014

Dear Katja,

We would like to submit for publication in Neuron our manuscript entitled: "Distinct circuits underlie the effects of 5-HT1B receptors on aggression and impulsivity".

Over 20 years ago, we reported in Science that mice lacking serotonin 1B receptors display impulsive aggressive behavior. Since then numerous studies have implicated serotonin and its receptors in the modulation of impulsive and aggressive behavior, but the neural circuits underlying these effects have not yet been determined. In order to dissect the underlying circuitry, we generated a series of tissue specific and conditional knockdowns of the serotonin 1B receptor. Surprisingly, our results show that the effects of serotonin 1B on aggression and impulsivity are separable. We show that distinct forebrain circuits mediate the two aspects of this phenotype that have been traditionally lumped into one (i.e. impulsive aggression). Furthermore, we show that the effects of serotonin 1B on aggression are laid down during adolescence and cannot be reversed in adulthood, while the impulsive behavior remains modifiable in adulthood. These findings have significant implications for pharmacologic treatment of many psychiatric disorders which include impulsivity and/or aggression as intermediate phenotypes, such as ADHD, antisocial personality disorder and addictive disorders.

We believe that these findings are of broad interest to the neuroscience community and we look forward to your comments.

Sincerely,

A handwritten signature in black ink, appearing to be "RH", written over a horizontal line.

Dr. René Hen
Professor
Departments of Neuroscience, Psychiatry & Pharmacology
Columbia University, College of Physicians & Surgeons
Director, Division of Integrative Neuroscience, Department of Psychiatry,
The New York State Psychiatric Institute & Research Foundation for Mental Hygiene, Inc.

Distinct circuits underlie the effects of 5-HT1B receptors on aggression and impulsivity

Katherine M. Nautiyal^{1,2}, Kenji F. Tanaka³, Mary M. Barr¹, Laurent Tritschler⁴, Yannick Le Dantec⁴, Denis J. David⁴, Alain M. Gardier⁴, Carlos Blanco^{1,2}, René Hen^{1,2,5*}, Susanne E. Ahmari^{6*}

¹ Department of Psychiatry, Columbia University, New York, NY 10032, USA

² Division of Integrative Neuroscience, the New York State Psychiatric Institute, New York, NY 10032, USA

³ Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Keio University, Tokyo 160 8582, Japan

⁴ EA3544, Neuropharmacologie des troubles anxio-dépressifs et neurogenèse, Faculté de Pharmacie, Université Paris-Sud, Châtenay-Malabry, France

⁵ Department of Pharmacology, Columbia University, New York, NY 10032, USA

⁶ Department of Psychiatry, Translational Neuroscience Program, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, 15219 USA

*To whom correspondence should be addressed, rh95@columbia.edu or ahmarise@upmc.edu

Running Title: 5-HT1BR effects on aggression and impulsivity

Highlights (4 @ 85 characters max)

- Novel mouse model allows for tissue-specific and inducible knockdown of 5-HT1BR
- 5-HT1BR affects aggression and impulsivity through distinct mechanisms.
- Developmental 5-HT1B heteroreceptors determine adult aggressive behavior.
- Adult expression of 5-HT1B heteroreceptors modulates impulsive behavior.

Abstract (150 word max)

Impulsive and aggressive behaviors are both modulated by serotonergic signaling, specifically through the serotonin 1B receptor (5-HT1BR). 5-HT1BR knockout mice are highly aggressive and show increased impulsivity, and 5-HT1BR polymorphisms are associated with anger and drug addiction in humans. To dissect the mechanisms by which the 5-HT1BR affects these phenotypes, we developed a novel mouse model to spatially and temporally regulate 5-HT1BR expression. Our results demonstrate that forebrain 5-HT1B heteroreceptors expressed during an early postnatal period contribute to the development of the neural systems underlying adult aggression. However, distinct heteroreceptors are involved in mediating impulsivity and they act during adulthood. Correlating with the impulsivity, dopamine in the nucleus accumbens is elevated in the absence of 5-HT1BRs, and normalized following adult rescue of the receptor. Overall these data show that while the impact of 5-HT1BR on aggressive behavior is laid down during adolescence, a distinct set of 5-HT1B receptors influence impulsive behavior during adulthood.

Introduction

Impulsivity and aggression are related behavioral phenotypes that are both modulated by serotonin (Coccaro, 1992). Although highly comorbid, frequently affected by the same manipulations, and often referred to as a single trait - impulsive-aggression (Dorfman et al., 2014; Seo et al., 2008), they are distinct behavioral constructs with potentially discrete underlying neural systems (Garcia-Forero et al., 2009). Little is known about how serotonin modulates the underlying neural circuits, or whether there is a developmental contribution to these effects. Studies in humans and a variety of animal models suggest that increased serotonergic signaling during development is associated with increased adult aggressive and impulsive behavior (Cases et al., 1995; Dennis et al., 2013; Newman et al., 2005; Ricci and Melloni, 2012). However the reverse is true in adulthood – serotonin levels are inversely correlated with aggression, impulsivity and risky behavior (Audero et al., 2013; Brown et al., 1979; Crockett et al., 2009; Higley and Linnoila, 1997; Mehlman et al., 1994). These effects may be mediated by differing underlying neural circuits and/or different sensitive periods. Aggression and impulsivity are intermediate phenotypes in a number of mental health disorders including addictive disorders, antisocial personality disorder, and attention deficit disorder – understanding the underlying neural circuit(s) may help develop more effective treatments for these disorders.

The serotonin 1B receptor (5-HT1BR) is implicated in both aggressive and impulsive behavior. In humans, polymorphisms in 5-HT1BR have been linked to impulsive aggression, anger, conduct disorder, and other disorders which have dysregulated impulse control such as substance use disorders (Cao et al., 2013; Conner et al., 2010; Jensen et al., 2009; Stoltenberg et al., 2012; Zouk et al., 2007). In mouse models, 5-HT1BR knockout (KO) mice are highly aggressive and impulsive. Specifically conspecific male territorial aggression is increased – KO residents attack intruders more often and with a shorter latency (Saudou et al., 1994). KO mice also exhibit increased cocaine self-administration and low response inhibition (Pattij et al., 2003; Rocha et al., 1998). While these studies implicate 5-HT1BR in modulating adult aggressive and impulsive behavior, they do not address the potential developmental impact of 5-HT1BR, nor delineate the underlying neural circuits.

The 5-HT1BR is a G protein coupled receptor (GPCR) that inhibits neurotransmitter release from both serotonergic and non-serotonergic neurons (reviewed in Sari, 2004). The 'autoreceptor' population of 5-HT1BRs are located on the axon terminals of serotonergic cells, thus affecting the release of serotonin in many brain regions. The 'heteroreceptor' population of 5-HT1BRs is located on nerve terminals of neurons from other neurotransmitter systems including glutamate, GABA, dopamine, and acetylcholine (Boschert et al., 1994; Pazos et al., 1985). In all cases, the receptor is synthesized in the cell body and transported to pre-synaptic terminals, where it is coupled to either the G protein Gi or Go (Boschert et al., 1994; Hamblin and Metcalf, 1991). Activation with serotonin or a 5-HT1B agonist causes a decrease in the intracellular second messenger cyclic adenosine monophosphate (cAMP) through inhibition of adenylyl cyclase (Maroteaux et al., 1992), which may be the mechanism by which 5-HT1BR inhibits neurotransmitter release (Kaneko and Takahashi, 2004).

To dissect the role of the 5-HT1BR in mediating aggressive and impulsive behavior, we have generated a novel targeted transgenic mouse that permits temporal and spatial regulation of 5-HT1BR (Figure 1). A floxed tetracycline operator (tetO) - 5-HT1B cDNA cassette has been inserted in place of the endogenous coding region of the 5-HT1BR (tetO1B). Crossing tetO1B mice to transgenic mice

expressing either the tetracycline-dependent transcriptional silencer (tTS) or Cre recombinase allows knock-down of 5-HT1BR. Here we have used the ubiquitous β Actin promoter and two tissue specific promoters – CaMKII and Pet-1 – to drive 5-HT1BR knockdown of all receptors, forebrain heteroreceptors or autoreceptors, respectively. Our data shows that ubiquitous knockdown results in aggressive and impulsive behavior (in keeping with the original knockout phenotype). However, rescue of receptor expression in adulthood with doxycycline reverses the impulsive, but not the aggressive phenotype. This suggests that adult aggression can be determined early during development, while impulsivity can be modulated throughout adulthood. Furthermore, CaMKII-tTS mediated forebrain knockdown results in aggressive, but not impulsive behavior. Overall, our data indicates that the 5-HT1BR mediates aggressive and impulsive behavior through modulation of distinct circuits and at different times.

Results

Generation and characterization of tissue-specific and conditional 5-HT1BR transgenic mouse

Insertion of the floxed tetO1B cassette (tet operator and htr1b cDNA) in place of the endogenous htr1b gene did not alter baseline expression of 5-HT1BR in the brain (Figure 1A, E, I and S1; $F_{1,6}=0.01$, $p>0.05$). Crossing tetO1B mice to β Actin-tTS mice (Mallo et al., 2003) yielded mice with ubiquitous knockdown of 5-HT1BR (Figure 1B). Throughout life, these mice had an absence of all receptor binding throughout the brain (Figure 1F, J and S1; tTS- vs tTS+: $F_{1,6}=58.92$, $p<0.001$; tTS+ vs zero: $t_{83}=0.66$, $p>0.05$). For tissue specific knockdown, tetO1B mice were crossed to CaMKII-tTS and Pet1-Cre lines to assess the contribution of heteroreceptors and autoreceptors, respectively (Figure 1C and D). CaMKII-tTS+ showed postnatal knockdown of the expression of forebrain receptors in the striatum, hippocampus and cortex. This resulted in a decrease of 5-HT1BR binding in striatum, hippocampus, cortex, substantia nigra, and the subthalamic nucleus (Figure 1G, K; $F_{1,6}=28.31$, $p<0.005$). Pair-wise comparisons of brain regions between genotypes reveals that the olfactory tubercle and globus pallidus also had reduced 5-HT1BR binding ($F_{1,6}=16.49$, $p<0.01$ and $F_{1,6}=10.90$, $p<0.05$, respectively). 5-HT1BR binding was unaffected in other brain regions measured (Figure S1; $F_{1,6}=0.51$, $p>0.05$).

TetO1B mice that were crossed to Pet1-Cre mice had normal 5-HT1BR expression in all brain regions as measured by receptor autoradiography ($F_{1,6}=0.19$, $p>0.05$), however any differences in receptor binding in Pet1-Cre mice are likely obscured due to the fact that autoreceptors are distributed widely over brain regions which also contain high expression of heteroreceptors. To determine the extent of autoreceptor knockdown, 5-HT1BR mRNA was assessed in the raphe. The number of 5-HT1BR mRNA positive cells was reduced in the raphe, but not other brain regions, of Pet1-Cre+ mice (Figure 1H and 1L; $F_{1,6}=44.30$, $p<0.001$). These results demonstrate the ability to spatially regulate 5-HT1BR expression in the tetO1B mice.

Receptor expression can also be regulated temporally in the tetO1B mice. The β Actin-tTS mediated receptor knockdown was rescued by administration of doxycycline in the food. Whole-life administration of doxycycline to β Actin-tTS+ mice resulted in complete rescue of the receptor throughout the brain (Figure 2A, C; β Actin-tTS+ with doxycycline vs tTS- with doxycycline: $F_{1,6}=0.10$, $p>0.05$). Additionally, administration of doxycycline beginning in adulthood was also able to rescue receptor expression throughout the brain (Figure 2B, D; $F_{1,9}=0.61$, $p>0.05$). A time course analysis of the

rescue of receptor expression revealed that expression returned to normal levels by 21d after beginning doxycycline administration (Figure S2).

Aggressive behavior is mediated by developmental expression of forebrain 5-HT1B heteroreceptors

β Actin-tTS+ tetO1B mice lacking all 5-HT1BR throughout life were more aggressive compared to β Actin-tTS- tetO1B littermates, which is consistent with the phenotype seen in constitutive 5-HT1B KO mice (Saudou et al., 1994). All pairs of β Actin-tTS+ mice (6 out of 6) displayed aggressive behavior, while only one pair of tTS- mice showed aggression (Figure 3B; $\chi^2_1=8.57$, $p<0.01$). Their duration of aggression was also increased – on average displaying aggressive behaviors including mounting, tail rattling and/or biting attacks for over a minute out of the 5 minute session (Figure 3C; $F_{1,10}=25.13$, $p<0.05$). Compared to controls, the number of attacks was also increased in β Actin-tTS+ mice (Figure S3; $F_{1,10}=8.31$, $p<0.05$). Their latency to attack was also significantly lower (Figure S3; $\chi^2_1=10.0$, $p<0.005$), but there was no significant difference in the duration of non-aggressive social behavior compared to controls (Figure S3; $F_{1,10}=2.04$, $p>0.05$). Whole-life rescue of 5-HT1BR expression in β Actin-tTS+ mice (dox all life) rescues behavior to control levels of aggression. Specifically, only 1 out of 9 β Actin-tTS+ pairs on doxycycline showed aggressive behavior which was not significantly different compared to their β Actin-tTS- littermates (Figure 3B; $\chi^2_1=0.01$, $p>0.05$).

Interestingly, adult rescue of 5-HT1BR in β Actin-tTS+ mice did not rescue normal behavior. Following doxycycline treatment beginning at P60, all 8 of 8 β Actin-tTS+ pairs were aggressive, significantly more than β Actin-tTS- pairs (Figure 3B; $\chi^2_1=10.37$, $p<0.01$). β Actin-tTS+ pairs showed an average of over a minute of aggressive behavior toward each other during the 5 minute test, significantly more than β Actin-tTS- pairs ($F_{1,12}=16.76$, $p<0.05$). This duration of aggression in β Actin-tTS+ mice treated in adulthood with doxycycline was comparable to that seen in β Actin-tTS+ mice in the absence of the receptor throughout life, suggesting no amelioration of the behavioral phenotype with adult rescue of the receptor. β Actin-tTS+ mice with adult rescue of the receptor also had an increased number of attacks and decreased latency to attack compared to β Actin-tTS- mice, but the duration of non-aggressive social behavior was unchanged (Figure S3; $F_{1,12}=5.78$, $p<0.05$; $\chi^2_1=8.89$, $p<0.005$; $F_{1,12}=0.19$, $p>0.05$, respectively). These data suggest that developmental expression of 5-HT1BR is important for the regulation of adult aggressive behavior.

Early postnatal rescue of 5-HT1BR expression was able to reverse the aggressive phenotype in β Actin-tTS+ mice. Administration of doxycycline beginning at P0, but not at P7 or P21, prevented the development of adult aggression (Figure 3B). Specifically, following administration of doxycycline beginning at P0, there was no significant difference between genotypes in the percent of mice showing aggression ($\chi^2_1=1.11$, $p>0.05$) nor in the time spent engaging in aggressive behaviors (Figure 3C; $F_{1,8}=3.23$, $p>0.05$). Conversely, when doxycycline administration began at P7 or P21, β Actin-tTS+ mice showed elevated aggression compared to β Actin-tTS- controls (Fig 3B; $\chi^2_1=6.20$, $p<0.05$ for P7; $\chi^2_1=5.76$, $p<0.05$ for P21). Since rescue of receptor expression returns to normal expression levels by 21d after the start of doxycycline administration (Figure S2C), these data suggest a sensitive period of approximately P21-28 for the development of aggressive behavior.

Knockdown of postnatal forebrain heteroreceptors using CaMKII-tTS+ mice resulted in increased aggressive behavior. Specifically, more CaMKII-tTS+ pairs were aggressive compared to CaMKII-tTS- pairs (Figure 3D; 11 of 14 for tTS+ vs. 3 of 11 for tTS-; $\chi^2_1=6.58$, $p<0.05$). Additionally, CaMKII-tTS+ mice

spent more time on average engaging in aggressive behavior - consisting mostly of tail rattling and biting attacks (Figure 3E; $F_{1,23}=7.60$, $p<0.05$), and also had a shorter latency to attack (Figure S3E; $\chi^2_1=13.44$, $p<0.001$). Whole life treatment with doxycycline reduced the aggression in CaMKII-tTS+ mice to control levels ($\chi^2_1=0.42$, $p>0.05$), and lengthened the latency to attack (Figure S3E; $\chi^2_1=0.25$, $p>0.05$). The time course of the CaMKII-tTS-mediated knockdown (Figure S2) is consistent with the sensitive period suggested from the β Actin-tTS studies above. Specifically, the majority of forebrain heteroreceptor knockdown in CaMKII-tTS+ mice is achieved by PN21, with the full extent of knockdown by PN28. Taken together, these data suggest that expression of forebrain heteroreceptors during the pubertal period is important for the development of male aggression.

Autoreceptor knockdown in Pet1-Cre+ mice did not significantly affect aggressive behavior. While baseline aggression was higher in this strain resulting in 5 out of 8 pairs showing aggressive behavior in the control Pet1-Cre- mice, they were not significantly different than Pet1-Cre+ mice (Figure 3E; $\chi^2_1=0.58$, $p>0.05$). Additionally, there were no significant differences in the time spent engaging in aggressive behaviors (Figure 3F; $F_{1,13}=0.45$, $p>0.05$), number of attacks (Figure S3F; $F_{1,13}=1.88$, $p>0.05$), or latency to attack (Figure S3G; $\chi^2_1=1.79$, $p>0.05$).

Impulsive behavior in the DRL is mediated by adult expression of 5-HT1BRs

Two operant behavior paradigms were used to measure two aspects of impulsivity. The first, a differential reinforcement of low-rate responding (DRL) paradigm reinforces the ability of a mouse to refrain from responding for a set time period. For example, in a DRL-36 paradigm the mouse would receive a reward following a lever press only if the lever press is preceded by 36 sec of no lever pressing (Figure 4A). Whole-brain knockout of the 5-HT1BR in β Actin-tTS+ resulted in deficits in the DRL task, indicating a more impulsive phenotype, as seen in the constitutive 5-HT1BR knockout (Pattij et al., 2003). Compared to littermate β Actin-tTS- controls, β Actin-tTS+ mice had 80% more burst responses, which are responses with a latency of less than 3 sec (Figure 4B; $F_{1,28}=7.2$, $p<0.05$). The latencies of the remaining non-burst responses represent a unimodal distribution which was significantly different between genotypes (Figure 4B; $F_{1,28}=23.63$, $p<0.05$). The distribution was left-shifted in β Actin-tTS+ mice, indicating increased premature responding (genotype x latency interaction: $F_{18,504}=11.79$, $p<0.05$). Cumulative distribution functions of individual animals reveal that the majority of responses from β Actin-tTS+ mice are made earlier than that of their littermate tTS- controls (Figure S4C). This results in an increased number of non-rewarded lever presses, and therefore a significantly higher response-to-reward ratio in β Actin-tTS+ mice ($F_{1,28}=11.89$, $p<0.05$, Figure 4C). Finally, fitting a Gaussian function to the non-burst response distribution reveals a significantly earlier peak responding latency in β Actin-tTS+ mice compared to β Actin-tTS- controls whose peak responding is nearly 10 sec later (Figure S4D; $F_{1,28}=23.04$, $p<0.05$). The poor performance of the β Actin-tTS+ mice in the DRL paradigm does not seem to be due to a lack of learning since the peak of the response distribution increased as the target wait time was increased during training (Figure S4B). In fact, the number of sessions required to meet criterion in lever pressing acquisition was lower in β Actin-tTS+ mice, suggesting no deficit in overall operant learning ($F_{1,28}=4.91$, $p<0.05$). Additionally, there are no significant differences in the number of head entries into the reward receptacle ($F_{1,28}=1.81$, $p>0.05$, Figure S4E). Overall, these data confirm a role for 5-HT1BRs in regulating impulsivity.

Interestingly and unexpectedly, the impulsive phenotype was fully recovered with adult rescue of 5-HT1BR, differentiating it from the aggressive phenotype. Doxycycline treatment beginning in adulthood (P60) resulted in no significant genotype differences between β Actin-tTS- and β Actin-tTS+ mice in any parameter analyzed from the DRL paradigm. Specifically, burst and non-burst responding in β Actin-tTS+ mice were normalized to control levels (Figure 4D, $F_{1,26}=0.61$, $p>0.05$), and the distribution of non-burst responses was not significantly different from β Actin-tTS- controls (Figure S4I; $F_{1,26}=0.01$, $p>0.05$). The cumulative distribution functions of individual animals were overlapping (Figure S4H), and there were no significant differences between genotypes in the ratio of lever presses to reward earned ($F_{1,26}=0.05$, $p>0.05$, Figure 4E). The means of the fitted curve were not significantly different for β Actin-tTS- and β Actin-tTS+ mice treated with doxycycline ($F_{1,26}=0.02$, $p>0.05$). Taken together with the data from the aggression assays, adult rescue of 5-HT1BRs results in aggressive, but not impulsive mice. This dissociates the impulsive phenotype from that of aggression and suggests different sensitive periods of serotonergic modulation.

The contribution of 5-HT1B autoreceptors and forebrain heteroreceptors to the impulsive phenotype were also assessed in the DRL operant paradigm. Neither CaMKII-tTS+ nor Pet1-Cre+ mice were more impulsive than their littermate controls (Figure 5). There were no significant genotype differences in the number of burst lever presses ($F_{1,11}=1.82$, $p>0.05$ for CaMKII-tTS, Figure 5A; $F_{1,16}=0.93$, $p>0.05$, for Pet1-Cre, Figure 5C), or in the distribution of lever press latencies ($F_{1,11}=2.48$, $p>0.05$ for CaMKII-tTS; $F_{1,16}=0.34$, $p>0.05$ for Pet1-Cre). The cumulative distribution functions of individual animals show largely overlapping response curves for both CaMKII-tTS+ and Pet1-Cre+ compared to their littermate controls (Figures S5C and S5H). Lastly, there were no significant differences in the ratio of lever presses to rewards earned (Figure 5B, $F_{1,11}=3.21$, $p>0.05$ for CaMKII-tTS; Figure 5D, $F_{1,16}=0.06$, $p>0.05$ for Pet1-Cre) nor in the mean of the curve fitted to lever press response distributions (Figure S5D and S5I; $F_{1,11}=2.18$, $p>0.05$ for CaMKII-tTS; $F_{1,16}=0.10$, $p>0.05$ for Pet1-Cre). Compared to the results from the aggression studies, we again see a dissociation of aggressive and impulsive behaviors, with forebrain heteroreceptor knockdown resulting in increased aggression, but not impulsivity.

Impulsive behavior in the Go/No-Go task is mediated by adult expression of 5-HT1BRs.

To extend the behavioral differences seen in the DRL paradigm a second operant behavioral task measuring impulsivity was used. A mouse model of the Go/No-Go paradigm adapted from previous studies (McDonald et al., 1998) rewards the ability to refrain from responding during specific trials. Mice are presented with 'Go' trials, in which lever pressing is rewarded, and 'No-Go' trials, in which an absence of lever pressing is rewarded (Figure 6A). β Actin-tTS+ mice were more impulsive than β Actin-tTS- littermate controls, and the behavioral deficit was ameliorated with doxycycline treatment in adulthood. Specifically, in the absence of doxycycline, β Actin-tTS+ mice were more impulsive across all trials compared to β Actin-tTS- controls as indexed by the number of correct No-Go trials subtracted from the number of correct Go trials (Figure 6B, $F_{1,27}=14.29$, $p<0.001$). Broken down by trial type, β Actin-tTS+ mice earned more rewards during Go trials (Figure S6A; $F_{1,27}=7.75$, $p<0.01$), and fewer rewards during No-Go trials (Figure S6B, $F_{1,27}=11.63$, $p<0.005$) compared to β Actin-tTS- mice. Over the 12 sessions, while both genotypes decreased their impulsivity index, the decrease was greater in β Actin-tTS- mice (genotype x session interaction: $F_{11,297}=3.03$, $p<0.001$). On the 12th session, β Actin-tTS+ had significantly more false alarms (unrewarded No-Go trials) averaging over 60% compared to β Actin-tTS-

mice who had a 36% false alarm rate ($F_{1,27}=5.58$, $p<0.05$). Increasing the duration of the No-Go trials from 5 sec to 10 sec resulted in decreases in the performance of both genotypes, as measured by impulsivity index. However, β Actin-tTS- mice were able to recover their performance within 3 days while β Actin-tTS+ mice were not ($F_{2,54}=4.65$, $p<0.05$). These deficits in the performance of β Actin-tTS+ mice in the Go/No-Go task suggest an impulsive phenotype, consistent with results from the DRL paradigm.

To confirm that the poor performance seen in the β Actin-tTS+ mice in the Go/No-Go task was due to an impulsive phenotype rather than a deficit in the ability to learn the trial cues, a control experiment assessed cue-based learning. In this task, the cues that signaled Go and No-Go trials were now used to signal left-lever or right-lever trials, and as such, all trials required a response (Figure S6C). The number of correct trials, represented by the number of rewards earned was not different between genotypes (Figure S6D; $F_{1,27}=2.27$, $p>0.05$). This suggests that the inability to withhold responses during No-Go trials was not due to a deficit in cue-learning.

Rescue of 5-HT1BR expression in adulthood with administration of doxycycline resulted in no significant differences in performance in the Go/No-Go task between β Actin-tTS+ mice and β Actin-tTS- controls. Specifically, there were no significant differences in impulsivity index (Figure 6C; $F_{1,27}=0.10$, $p>0.05$), number of correct Go trials ($F_{1,27}=0.01$, $p>0.05$), or number of correct No-Go trials ($F_{1,27}=0.30$, $p>0.05$). The number of false alarms on day 12 was also not significantly different between genotypes ($F_{1,27}=0.01$, $p>0.05$). These results are consistent with performance seen in the DRL, suggesting that adult expression of 5-HT1BR modulates impulsivity as measured in two operant assays of behavioral inhibition.

Adult 5-HT1BRs regulate dopamine levels in the nucleus accumbens

Given the importance of dopamine in modulating impulsive behavior (e.g. Cole and Robbins, 1989; Pattij et al., 2007), we measured dopamine (DA) levels in our knockdown mice. To determine the effects of 5-HT1BR expression on CNS DA levels, microdialysis was performed in the nucleus accumbens (NAc) and dorsal striatum following peripheral injection of GBR 12090, a DA transporter (DAT) blocker. There was a main effect of 5-HT1BR expression on DA levels in the NAc (Figure 7A; $F_{3,32}=5.18$, $p<0.01$). β Actin-tTS+ mice had significantly greater increases in DA levels in the NAc compared to β Actin-tTS- mice ($F_{1,20}=9.71$, $p<0.01$). Interestingly, adult rescue of the 5-HT1BR normalized DA levels in the NAc of β Actin-tTS+ mice. Specifically, adult treatment with doxycycline in β Actin-tTS+ mice resulted in significantly smaller GBR 12090-induced DA increases compared to β Actin-tTS+ mice without doxycycline ($F_{1,13}=7.05$, $p<0.05$), that were not significantly different from that of β Actin-tTS- mice or β Actin-tTS+ mice given doxycycline throughout life ($F_{1,21}=0.55$, $p>0.05$ and $F_{1,12}=0.06$, $p>0.05$, respectively). These results suggest that adult expression of 5-HT1BR regulates NAc DA levels. On the other hand, there were no significant effects of 5-HT1BR expression on levels of DA in the dorsal striatum, as previously reported (Shippenberg et al., 2000; Figure 7B; $F_{3,32}=1.53$, $p>0.05$). There were also no group differences in the baseline levels of DA in the NAc or dorsal striatum (Figure S7; NAc: $F_{3,32}=1.60$, $p>0.05$; dorsal striatum: $F_{3,32}=1.66$, $p>0.05$). These data indicate that 5-HT1BRs regulate DA release in the NAc, which may be a mechanism by which 5-HT1BRs affect impulsivity.

Discussion

The development of a tissue-specific and temporally conditional 5-HT1BR mouse model has allowed us to investigate the contribution of serotonin to the neural circuits underlying aggression and impulsivity (Figure 8). First we show that aggressive behavior is mediated by the developmental expression of 5-HT1B heteroreceptors. Specifically, whole-life, whole-brain knockdown of 5-HT1BRs results in increased aggressive and impulsive behavior, in agreement with our previous results with constitutive knockouts (Saudou et al., 1994). Consistent with the presence of a developmental sensitive period, rescue of 5-HT1BR expression in early post-natal development, but not in adulthood, ameliorates the aggressive behavior. Furthermore, forebrain heteroreceptors located on CaMKII-expressing cells mediate this aggressive phenotype, while autoreceptors do not. On the other hand, we show that impulsive behavior is mediated by adult expression of a different population of 5-HT1B heteroreceptors. Using two operant conditioning paradigms (DRL and Go/No-Go), mice that lack all 5-HT1BRs are unable to withhold lever pressing responses, suggesting heightened impulsivity. Interestingly, this impulsive phenotype can be fully reversed by rescue of receptor expression in adulthood. Similar to aggression, 5-HT1B autoreceptors do not seem to be involved in this impulsive phenotype. However, unlike aggression, forebrain 5-HT1BRs located in CaMKII-expressing cells do not mediate impulsive behavior suggesting that different 5-HT1BRs are involved in modulating impulsivity compared to aggressive behavior. Overall, the data presented here support the claim that serotonin can affect aggression and impulsivity through distinct circuits and at different periods by acting through 5-HT1BRs.

The discovery of a developmental sensitive period during which serotonin affects later-life adult aggressive behavior is interesting. Many studies in both humans and animal models now support the idea that there are specific periods of development during which genetic and environmental perturbations can influence adult phenotypes related to psychiatric disorders including anxiety, depression, aggression and antisocial personality disorder (Ansorge et al., 2004; Caspi et al., 2002; Caspi et al., 2003; Dodge et al., 1990; Richardson-Jones et al., 2011). Aggressive behavior has been linked to developmental alterations in monoamine levels through disruptions in MAOA activity. A genetic null mutation in the gene encoding MAOA results in highly aggressive and antisocial behavior (Brunner et al., 1993). A less severe reduction in MAOA activity caused by a variable number tandem repeat polymorphism in the MAOA promoter is associated with conduct disorder and antisocial behavior when coupled with childhood maltreatment (Caspi et al., 2002). Lastly, an MAOA KO mouse model yields similar effects on aggression, which correlate with altered levels developmental levels of serotonin and norepinephrine (Cases et al., 1995). Other recent studies have implicated dopaminergic signaling during development in the generation of aggressive behavior in rodents. Specifically, blockade of dopamine reuptake in mice during a postnatal period (P22-P41) resulted in increased adult aggression (Yu et al., 2014). Furthermore, aggression in hamsters induced by adolescent administration of cocaine was ameliorated by co-administration of paliperidone, a D2/5-HT2A receptor antagonist (Schwartz et al., 2009). This study implicates the middle of adolescence as the sensitive period for dopaminergic and serotonergic effects on aggression. The sensitive periods reported in these studies are consistent with the sensitive period that we approximate from our data. Both the time course of the doxycycline studies in β Actin mice (taking into account the 21 day lag in complete rescue of receptor expression; see Figure S2C) and the developmental time course of CaMKII promoter activity (see Figure S2D) suggest that the period encompassing postnatal days P21-28 is important for the maturation of neural circuits

underlying adult aggressive behavior. This period corresponds with the onset of adolescence which is also the onset of play behavior, the development of social hierarchies, and the appearance of aggressive behavior (Bartolomucci et al., 2004; Pellis and Pasztor, 1999; Terranova et al., 1998).

While the delineation of a developmental sensitive period is clear, the localization of the 5-HT1BRs which contribute to aggression, beyond forebrain heteroreceptors, is unclear. CaMKII+ 5-HT1BR+ brain regions that have high potential for involvement in 5-HT1B-dependent aggression include the prefrontal cortex (PFC) and its projection targets. The PFC exerts inhibitory control on aggression (Nelson and Trainor, 2007; Takahashi et al., 2014). Violent behavior is associated with reduced PFC activity in men (Raine et al., 1997; Volkow et al., 1995) and lesions to the PFC in rodents, specifically the orbitofrontal region, result in increased aggressive behavior (de Bruin et al., 1983). The links between the PFC and aggression are likely mediated, at least partially due to effects on inhibitory control (de Bruin et al., 1983). Many of the downstream projections of PFC, including the hypothalamus, amygdala, periaqueductal grey, and dorsal raphe, have also been implicated in aggression (Nelson and Trainor, 2007; Takahashi et al., 2014). Given that these regions also express 5-HT1BRs, they are also potential sites of 5-HT1BR modulation of aggressive behavior (Boschert et al., 1994).

The developmental, rather than adult, mechanism of action of 5-HT1BRs on aggression shown here is seemingly at odds with pharmacological data showing that activation of 5-HT1BRs with so-called serenics, reduces aggressive behavior when administered in adulthood (Mos et al., 1992; Olivier and Mos, 1990; Sijbesma et al., 1991). The disconnect between knockout and pharmacological evidence has been previously identified with regards to 5-HT1BR signaling (Castanon et al., 2000), but the lack of conditional knockouts prevented investigation into compensatory and/or developmental contributions to these effects. Here, we show a developmental contribution of the receptor to aggression, while pharmacological studies show an adult contribution. One possibility is that there are two populations of 5-HT1BRs that modulate the aggression circuits. Although we show here that knocking out 5-HT1BRs in CaMKII+ cells is sufficient to generate an aggressive phenotype, it is still possible that other 5-HT1BRs are also involved. Specifically, 5-HT1BRs are located in a number of other brain regions implicated in aggression including the periaqueductal grey, ventromedial hypothalamus, and lateral septum (Lin et al., 2011; Siegel et al., 1999; Simon et al., 1998). It could be the case that adult expression of one of these populations of receptors also modulates aggressive behavior. Another possibility is that serenics are affecting aggression in adulthood indirectly through another mechanism, potentially impulsivity.

Surprisingly, unlike aggressive behavior, impulsive behavior is mediated by the expression of 5-HT1BRs during adulthood. This was unexpected given the impulsive aggression seen in the 5-HT1BR KOs and the frequent co-occurrence of these behavioral phenotypes. Specifically, using the DRL and Go/No-go paradigms, we measured impulsive action, a concept which includes behavioral inhibition, and is characterized by the inability to inhibit a response. This type of impulsivity can be dissociated from impulsive choice, which represents intolerance to delays and is frequently measured in delayed discounting tasks (Bari and Robbins, 2013; Broos et al., 2012; Ho et al., 1999). Evidence suggests that 5-HT1BRs affect impulsive action (Pattij et al., 2003), but may not affect impulsive choice (Brunner and Hen, 1997). This is important because these two aspects of impulsivity are thought to be mediated by distinct circuits, and may contribute to different psychiatric disorders (Dalley et al., 2011; Robbins et al., 2012). For example, deficits in impulsive action predict substance abuse potential and severity of pathological gambling (Brevers et al., 2012; Loos et al., 2009), while deficits in impulsive choice may play

a larger role in ADHD (Solanto et al., 2001; Sonuga-Barke, 2003). Interestingly, studies have implicated 5-HT1BR expression levels and polymorphisms in substance use disorders and pathological gambling (Cao et al., 2013; Gao et al., 2011; Potenza et al., 2013; Proudnikov et al., 2006; Rocha et al., 1998). Our findings suggest that different pharmacological approaches may be necessary depending on the type of inhibitory control or impulsivity (or impulsivities) associated with each disorder.

There is strong evidence to support a role for NAc DA levels in the regulation of impulsive action. Local injection of amphetamine, which causes DA release, into the NAc causes increases in premature responding suggesting a lack of behavioral inhibition or increased impulsive action (Cole and Robbins, 1987). These effects were blocked by a D2 receptor antagonist, and were not affected by lesions of the norepinephrine system, suggesting a dopaminergic action of amphetamine on impulsivity (Pattij et al., 2007). Interestingly, serotonergic signaling also influences amphetamine effects on impulsivity. Specifically, depletion of serotonin with 5,7-dihydroxytryptamine results in an attenuation of amphetamine-induced premature responding (Harrison et al., 1997), suggesting an interaction of serotonin and dopamine signaling in the modulation of behavioral inhibition.

Our results lead to two interesting questions – first, is the increase in DA levels in the NAc causally linked to the impulsive behavior, and second, what is the location of 5-HT1BRs that contribute to the modulation of DA in the NAc? The simplest explanation for the latter question would be 5-HT1BRs located in the NAc. However, our data showing that CaMKII-tTS+ mice (which lack NAc 5-HT1BRs) are not impulsive suggests that these receptors may not be responsible for our increased DA phenotype. There is, however, strong evidence supporting the role of 5-HT1BRs in the ventral tegmental area (VTA) regulating DA release in the NAc, particularly in conjunction with a rewarding stimulus such as cocaine (O'Dell and Parsons, 2004; Yan and Yan, 2001; Yan et al., 2004). The microdialysis results presented here fit with the idea that 5-HT1BRs modulate stimulated (following GBR 12090), rather than basal, DA release. Future experiments using tissue-specific knockdown in the VTA will help determine causal links between these receptors, NAc DA levels, and impulsive behavior.

This mouse model of 5-HT1BR-associated deficits in impulse control provides an excellent tool for the discovery of new treatments for psychiatric disorders in which impulsivity is a key phenotype. There is a substantial amount of evidence linking 5-HT1BR to impulsivity in humans. Recent haplotype and meta-analyses have confirmed links between 5-HT1BR polymorphisms and heroin, cocaine and alcohol abuse (Cao et al., 2013; Proudnikov et al., 2006). Additionally, increased 5-HT1BR binding is correlated with severity of gambling in pathological gamblers (Potenza et al., 2013). Lastly, a number of studies including a meta-analysis have found significant associations between 5-HT1BR polymorphisms and ADHD in a number of different populations (Banerjee et al., 2012; Gizer et al., 2009; Guimaraes et al., 2009). Future research will be aimed at investigating the effect of genetic and pharmacological manipulations of 5-HT1BR on impulsivity for the treatment of impulsive behavior found in disorders such as substance abuse, pathological gambling, and ADHD.

Experimental Procedures

Generation of tetO1B mouse

A vector containing a floxed-tetO-htr1b cDNA-PGK-neo cassette was introduced into the genome through homologous recombination in place of the endogenous *htr1b* gene coding region

(Figure S1). The vector expressed the diphtheria toxin A (DTA) receptor gene as a negative selection marker for screening recombination in the embryonic stem (ES) cells. ES cells resistant to neo and DTA were screened by southern blot before being injected into blastocysts and injected into XX mice. Founders were screened with southern blotting, and crossed to a ROSA-26-flippase mouse to excise the PGK-neo cassette. Ubiquitous knockdown was achieved in β Actin-tTS+ tetO1B mice by crossing tetO1B mice to mice with tTS expressed under the control of the human β Actin transgene (Mallo et al., 2003). Forebrain heteroreceptor knockdown was achieved using a CaMKII-tTS mouse line crossed to the tetO1B mice (Richardson-Jones et al., 2011). Autoreceptor 5-HT1BR knockdown was achieved by crossing tetO1B mice to mice expressing Cre or tTS under the control of the Pet-1 promoter, affecting serotonergic cells (Richardson-Jones et al., 2010; Scott et al., 2005).

Animal Husbandry

Mice for all experiments were bred in the Department of Comparative Medicine animal facility at the New York State Psychiatric Institute at the Columbia University Medical Center and were generated by pairing a homozygous tetO1B female with a male mouse that was homozygous for the tetO1B transgene and heterozygous for the tTS or Cre transgene. Animals were weaned at PN21 and group housed with same sex littermates in standard lab cages throughout life, except where noted for aggression testing. Food and water were provided *ad libitum* except where noted for operant behavioral experiments. For rescue of the 5-HT1B R, doxycycline was administered in the chow (40mg/kg, Bioserv) beginning at P60 for adult rescue experiments. For whole-life treatment, dams were fed chow containing doxycycline throughout pregnancy and lactation, and mice were weaned onto chow containing doxycycline. Animals were maintained on a 12h:12h light-dark cycle and all behavioral testing was conducted during the light cycle. All animal care and testing was approved by the Institutional Animal Use and Care Committee and was in accordance with the NIH's Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. All experiments, with the exception of microdialysis studies were carried out in the Department of Comparative Medicine and the Rodent Neurobiological Assessment Core at Columbia University. Microdialysis studies were performed at the Faculté de Pharmacie, Université Paris-Sud, Châtenay-Malabry, France in compliance with the protocols approved by the Institutional Animal Care and Use Committee (Council directive # 87- 848, October 19, 1987, Ministère de l'Agriculture et de la Forêt, Service Vétérinaire de la Santé et de la Protection Animale, permission # 92-196 to AMG).

Tissue collection

For receptor binding and in situ hybridization analysis, mice were sacrificed by cervical dislocation and decapitation. Extracted brains were frozen immediately on crushed dry ice and maintained at -80°C until sectioned using a cryostat (CM3050 S, Leica Biosystems, Wetzlar, Germany). Coronal brain sections (20 μm) were thaw-mounted on Superfrost slides (Fisher, Fairlawn, NJ). Sections were maintained at -80°C until processing.

^{125}I -cyanopindolol autoradiography

Autoradiography for 5-HT1BRs was performed on every 6th section throughout the brain based on a previously described protocol (Saudou et al., 1994). Sections were incubated in 70pM of [^{125}I]-

cyanopindolol (10 μ L/10mL buffer; Perkin Elmer), 3 μ M isoproterenol, 100 nM 8-OH-DPAT, 0.3% BSA, 0.01% ascorbic acid and 10 μ M pargyline for 2h. Slides were then exposed to BioMax MR film (Kodak) for a period of 6-18h, and developed using an X-omat automated developer (Kodak, Rochester, NY). Films were digitized at a resolution of 1200 dpi using an Epson 3200 Photo Scanner and signal intensity was measured using NIH Image 1.62. Levels of 5-HT1BR binding were determined by measuring intensity of the region of interest and subtracting a “background” level from a nearby region in the same section which lacked specific binding. Each region of interest was sampled at least 4 times and the average intensity was used. Measurements were only used if the intensity was on the linear portion of the standard curve obtained from an ARC146-F ¹⁴C standard.

In situ Hybridization for 5-HT1BR mRNA

Localization of 5-HT1BR mRNA was performed based on the Allen Brain Atlas protocol using a digoxigenin (DIG)-labeled *htr1b* cRNA probe previously described (Tanaka et al., 2012). Briefly, slide-mounted sections were treated with 4% paraformaldehyde in PBS for 20 min, washed in PBS, treated with 0.2M HCl, washed in PBS, and then treated with 40 μ g ml⁻¹ of Proteinase K (Roche) for 20 min. Following this, slides were washed in PBS and fixed again in 4% PFA in PBS for 20min, then washed again in PBS before acetylation with 0.25% acetic anhydride (Sigma) in 1% triethanolamine (Sigma) solution for 10 min. Sections were prehybridized for 3h at room temperature in hybridization buffer, consisting of 50% formamide (Roche), 5 \times SSC (saline sodium citrate buffer), 5 \times Denhardt's (Sigma), 0.25 mg ml⁻¹ yeast tRNA (Ambion) and 0.4 mg ml⁻¹ Salmon Sperm DNA (Stratagene). Prehybridization buffer was removed and the same buffer containing 2% dextran sulfate and the DIG-labeled *htr1b* probe (labeled using a probe-labeling kit, Roche) was applied. Sections were hybridized for 20h at 65°C. After hybridization, sections were washed with 5 \times SSC at 65°C for 5 min, 2 \times SSC at 65°C for 5 min, 0.2 \times SSC/50% formamide at 65°C for 30 min, and then 0.2 \times SSC at room temperature for 10 min. They were then incubated with blocking buffer (1% blocking reagent; Roche) for 30 min, followed by incubation with anti-DIG phosphatase-conjugated antibody (at 1:5000 dilution; Roche) for 90 min at room temperature. After washes in MABT buffer (100 mM maleic acid, 150 mM NaCl, 0.1% Tween-20, pH 7.5), the sections were incubated with nitroblue tetrazolium chloride/5-bromo-4-chloro-3-indolylphosphate p-toluidine salt (NBT/BCIP) color substrate (Roche) for up to 30h at 32°C. The reaction was stopped with Tris-EDTA washes and then sections were fixed in 4% PFA and coverslipped with Aqua Poly/Mount (Polymount). Staining was visualized on a Zeiss AxioVert200 microscope, and images were acquired using an attached Q-Imaging camera and associated QCapture Software.

Aggression Assay

At 12 weeks of age, male mice were placed in a novel cage with a like-genotype non-littermate mouse separated by a plexiglass divider for aggression assays as previously described (Yu et al., 2014). The divider prevented physical contact except through 4 small (<1cm) holes in the plexiglass. A sexually mature female mouse was co-housed with each male for 4-5 days immediately prior to aggression testing. Females were removed on the day before the first aggression assay. Three aggression assays were run on the pair of males, each assay separated by 5-7 days. The assay consisted of removing the plexiglass barrier and allowing the two males to interact for 10 minutes. Behavior was videotaped and the 2nd and 3rd aggression assays were subsequently scored by an observer blinded to experimental

group for aggressive and non-aggressive social behavior. Mounting, tail rattling, and biting attacks were counted as aggressive behavior, and sniffing and grooming were counted as non-aggressive social interaction. The pair was included in the % of aggressive pairs if either mouse displayed any aggressive behaviors. The data presented is pooled from the 2nd and 3rd assay. Given the low basal aggression in the background strains of many tetO1B and tTS lines, the percent of mouse pairs showing any aggressive behavior is reported in addition to time spent engaging in aggressive behavior and latency to show aggression.

Operant Conditioning

Studies were conducted in eight identical operant chambers (15.9 cm x 14.0 cm x 12.7) cm with stainless steel grid flooring illuminated by a house light (Med Associates Inc., St Albans, VT), individually enclosed in sound-insulating, ventilated cubicles. Each chamber had two ultra-sensitive retractable stainless steel levers placed 2.2 cm above the chamber floor situated on either side of a receptacle equipped with head entry detection for delivery of liquid reward. The dipper delivered 0.02cc evaporated milk (Wakefern Food Corporation, Elizabeth, NJ) to mice. A Dell computer equipped with MED-PC® IV (Med Associates Inc., St Albans, VT) computer software delivered stimuli and collected behavioral data. Operant training and testing was run seven days a week. Mice were maintained at approximately 90% of their free-feeding weight by providing ad libitum access to chow for 1.5 h following each day's operant conditioning session during the light cycle. Water was provided ad libitum throughout the experiment. There were no significant effects of genotype or condition on bodyweight.

Operant training began at PN90. β Actin-tTS+ mice (n=14) and β Actin-tTS- littermates (n=16) were run in parallel to additional β Actin-tTS+ mice (n=13) and β Actin-tTS- littermates (n=15) which were administered doxycycline beginning at PN 60. CaMKII tTS+ mice (n=9) and their CaMKII tTS- littermates (n=5) along with Pet1-Cre+ mice (n=9) and their Pet1-Cre- littermates (n=9) were also run in parallel to the β Actin-tTS mice. Both male and female mice were run in β Actin-tTS and Pet1-Cre groups for operant conditioning experiments. There were no significant differences between groups of the two sexes, so data was combined for all analyses.

Behavioral shaping occurred in three stages. On the first two days, mice were presented with the dipper which stayed available until a head entry into the receptacle was detected. After this, the reward remained available for 10 sec. For days 3 and 4, mice received 30 dipper presentations during which the reward remained available for only 8 sec, regardless of head entry. In the final shaping stage, mice were trained to press a lever to receive the evaporated milk reward on a fixed ratio-1 (FR-1) schedule. Each mouse was presented with a randomly assigned lever (left or right) which remained consistent throughout all experiments. A small dab of Ferret Nutri-cal (Tomlyn, Fort Worth, TX) was placed on the lever to facilitate initial interaction with the lever. Following two lever presses, the lever retracted and remained as such for a random intertrial interval (mean of 40 sec). Mice were trained in this paradigm until the criterion of 55 lever presses in a 60 min session was reached.

Differential reinforcement of low-rate responding

Immediately following lever training, mice began training for the differential reinforcement of low-rate responding (DRL)-36 paradigm. In the DRL-36, mice are rewarded only if a lever press is preceded by 36 sec. Responses before this time are not rewarded, and the 36 sec timer restarts. Mice

were gradually trained to wait the 36 sec, beginning with a delay of 4 sec, increased in intervals of 2 sec. Mice were trained for 2 days on each delay of 14 sec or less, and 3 days on each delay of more than 14 sec. Once reaching the 36 sec delay, mice remained on this delay for 10 days. All daily sessions lasted one hour or until 60 rewards were reached. Data from the last five days of DRL-36 was used for analysis. One CaMKII tTS+ mouse was removed from the DRL analysis due to a bimodal response distribution which was qualitatively different from all other mice.

Go/No-Go Paradigm

Following the DRL paradigm, mice were retrained on a FR-1 schedule for 3 days in which no wait-time was required. Mice were then trained with Go only trials, in which mice were required to press the lever within 5 sec of its presentation in order to receive a reward. If the 5sec elapsed with no response, the lever would retract, no reward would be presented, and a new ITI would begin. ITI was on average 40 sec and the house lights remained on throughout the session. Mice were trained on these 5 sec Go-only trials until they earned at least 50 rewards out of 60 trials for at least 2 consecutive sessions. Once this criterion was achieved, No-Go trials were added. In each session 30 Go trials were interspersed with 30 No-Go trials presented pseudorandomly in blocks of 10 trials. The initiation of No-Go trials was signaled by the lever being presented concurrently with the house lights turning off and a small LED light above the lever turning on. For Go trials, the same lever was presented while the house lights remained on and no other cues were presented. For the first 12 days, both No-Go and Go trials lasted 5 sec. No response during the 5sec of the No-Go trial resulted in a reward being presented while the house lights illuminated and the LED light turned off. A response during the 5 sec resulted in no reward and the lever to retract, the house lights to turn on, the LED light to turn off and a new ITI to begin. A lever press during the 5 sec Go trial resulted in a reward, while no lever press caused the lever to retract and a new ITI to begin. For days 13-15, the length of the No-Go trials was increased to 10 sec, while the Go trials remained at 5sec. The number of correct Go and No-Go trials were analyzed. A composite 'Impulsivity Index' was calculated by subtracting the number of correct No-Go trials from the number of correct Go trials.

In vivo Microdialysis

Mice were anaesthetized (Ketamine, xylazine 75 and 20 mg/Kg i.p., respectively) and implanted with concentric microdialysis probes made of cuprophane fibers (active length 2 mm, outer diameter 0.3mm) located in the NAc and contralateral dorsal striatum (stereotaxic coordinates in mm from bregma, anteroposterior +1.4, lateral +0.7, depth - 4.5 for NAc and anteroposterior, +0.7, lateral -1.75, depth - 3.75 for dorsal striatum according to Franklin and Paxinos (1996)). Animals were allowed to recover from the surgery overnight. The next day, the probes were continuously perfused with aCSF (composition in mM: NaCl 147, KCl 3.5, CaCl₂ 1.26, MgCl₂ 1.2, NaHCO₃ 25, NaH₂PO₄ 1.0, pH 7.4 ± 0.2) at a flow rate of 1.0 mL·min⁻¹ using a CMA/100 pump (Carnegie Medicin, Stockholm, Sweden) as already described (Trillat et al., 1997). The animals were awake and freely moving in their cage during the microdialysis protocol. The microdialysis samples were collected one hour following the beginning of the aCSF perfusion. Four fractions were collected (one every 25 min) to measure the basal DA values before the i.p. injection of GBR 12090 (10 mg/kg, Sigma-Aldrich, St Louis, MO). Subsequent dialysate samples

were collected for the next 100 minutes. Samples were analyzed for DA levels using HPLC (column Ultremex 3 μ C18, 75 X 4.60 mm, particle size 3 μ m, Phenomenex, Torrance, CA) coupled to an amperometric detector (VT03; Antec Leyden, The Netherlands). Basal values were averaged and used as a baseline to calculate percent change following GBR 12090 injection.

For confirmation of probe placement, mice were cervically dislocated and the brains were quickly removed and frozen on dry ice and stored at -80°C until sectioning into 20 μ m coronal slices mounted directly onto slides. Sections were fixed for one hour in 4% PFA, incubated for 1 min in cresyl violet (0.3%), dehydrated in ethanol, and coverslipped with Permount. Images of the sections were scanned (Epson perfection V500) and inserted in Adobe Illustrator®, and probe localization was determined and mapped onto a brain atlas (Paxinos and Franklin, 1996; see Figure S7).

Data Analysis

For analysis of 5-HT1BR binding, one-way repeated measures ANOVAs were used to compare levels of receptor binding between genotypes over all measured brain regions. A one-sample t-test with hypothesized mean of zero was used to determine if any significant binding was present in whole-brain knockdown (β Actin-tTS+ mice).

For aggressive behavior, proportions of aggressive mice were compared between genotypes in a Chi-square analysis using two-way contingency tables. Total amount of time engaging in aggressive behavior was compared between genotypes using a one way analysis of variance (ANOVA). For operant behavior, a one-way repeated measures ANOVA was used to compare the lever press response latency distribution between genotypes over latencies from 3-60 sec binned in 3 sec intervals. A normal curve was fit to the response distribution using a maximum likelihood estimation model using the *fitdistr* function from the MASS package in R (Venables and Ripley, 2002). R was also used to generate the cumulative response distribution functions. A one-way ANOVA was used to compare the number of burst lever presses (less than 3 sec latency) and lever press-to-reward ratio between genotypes in each condition. A repeated measures ANOVA was used to compare the distributions of latencies of lever press responses. For the Go/No-Go paradigm, a one-way repeated measures ANOVA was used to compare the impulsivity index and number of correct Go and No-Go trials between genotypes within a given condition over days. Post-hoc testing included one-way ANOVAs for pairwise comparisons of genotypes in a given trial. A one-way ANOVA was also used to compare the number of false alarms between genotypes.

Initial analysis of microdialysis data revealed no significant differences between the conditions of β Actin-tTS- groups, so they were combined for all subsequent analyses. Each brain region was analyzed separately. One-way ANOVAs were used to compare baseline levels of DA and AUC values between groups. A one-way repeated measures ANOVA was used to compare GBR 12090 induced changes in DA between the four groups. Post hoc, one-way ANOVAs were used to compare groups pairwise, when appropriate. Area under the curve was calculated over the 100 minutes following GBR 12090 injection, and compared between groups using a one-way ANOVA. StatView statistical software was used for the calculation of all Chi-square and ANOVA statistics. Differences were considered statistically significant if $p < 0.05$.

Acknowledgements

The authors would like to thank Drs. Peter Balsam, Mazen Khierbek, and Melody Wu for comments on previous versions of this manuscript, Brian Bulthuis for assistance with data analysis, and Jenny Payne for technical assistance. Funding provided by F32 MH100888 to KMN, Early Stage Investigator Award from the National Center for Responsible Gaming to KMN, R01 MH082773, and T32 MH015174 to RH.

Figure Legends

Figure 1. Characterization of the tissue-specific regulation of 5-HT1BR expression in the floxed tetO1B transgenic mouse model. A-D) Schematics of transgenic constructs used to manipulate 5-HT1B receptor expression are shown. Cartoons of brains illustrate regions of 5-HT1BR mRNA, including cortex (ctx), dorsal striatum (str), hippocampus (hpc), hypothalamus (hyp), thalamus (thal), substantia nigra (sn), raphe, and cerebellum (cb). Regions of mRNA knockdown are indicated for each manipulation by a lack of shading. E-G) Receptor autoradiographs show heat map distribution of ¹²⁵I-cyanopindolol receptor binding in three representative coronal sections throughout the brain, rostral at bregma+0.5mm, mid at bregma-2.3mm, caudal at bregma-3.5mm. Color scheme from red to blue indicates highest to lowest binding. H) Representative photomicrographs show DIG-labeled 5-HT1BR mRNA in the raphe and the dorsal striatum as a control region for Pet1-Cre- and Pet1-Cre+ mice. I-L) Quantification of receptor binding and 5-HT1B mRNA expression are represented as group means ± SEM. Left axis shows levels of receptor binding in cortex, dorsal striatum, nucleus accumbens, hypothalamus and substantia nigra. The number of 5-HT1BR mRNA+ cells in the raphe are shown for each transgenic mouse line and littermate controls on the right axis. *, p<0.05. See also Figure S1.

Figure 2. Characterization of the temporal regulation of 5-HT1BR expression in the floxed tetO1B transgenic mouse model. A, B) Diagrams are shown for the approximate time course of receptor expression in the brain of βActin-tTS+ mice following doxycycline treatment throughout life or beginning in adulthood. Schematic charts show protein levels of autoreceptors (red), heteroreceptors in CaMKII+ cells (green), and all other heteroreceptors (blue) from P0-P90. Bars below chart depicts the timing of doxycycline administration with black indicating the presence of doxycycline and white indicating its absence. C,D) The quantification of receptor binding is shown at P90 in βActin-tTS+ mice and βActin-tTS- controls following whole life or adult administration of doxycycline, presented as group means ± SEM. See also Figure S2.

Figure 3. Developmental expression of 5-HT1B heteroreceptors contributes to aggressive behavior in adult male mice. A) Schematic of experimental paradigm used for isolation-induced aggression assay. Data from first assay (shaded grey) is not included in analysis to allow for stabilization of aggressive behavior. B) The percentage of pairs of mice showing aggressive behavior is shown for βActin-tTS- control mice (black) and littermate βActin-tTS+ mice (yellow) in six experimental conditions: no doxycycline all life (whole-life knockdown), all-life doxycycline treatment (whole-life rescue), doxycycline treatment beginning at P60 (adult rescue), and doxycycline treatment beginning at P21, P7 or P0 (rescue at P21, P7 or P0). C) Duration of aggressive behavior is shown, divided by type of behavior including biting, tail rattling and mounting, for βActin-tTS- control mice (shades of black) and βActin-tTS+ (shades of yellow), presented as group means ± SEM. D, E) Percentage of pairs of CaMKII-tTS+ (green) or Pet-1-

Cre+ (red) mice showing aggressive behavior compared to pairs of littermate controls (black). F, G) Duration of aggressive behavior is shown for CaMKII-tTS+ (shades of green), Pet-1-Cre+ (shades of red), and control mice (shades of black). *, $p < 0.05$. See also Figure S3.

Figure 4. Adult expression of 5-HT1BR mediates impulsive behavior in the DRL paradigm. A) Schematic describing the DRL operant paradigm. B, D) The distribution of the latencies of lever presses in the DRL is shown for β Actin-tTS+ mice (yellow) and their littermate β Actin-tTS- controls (black). Group means \pm SEM are presented over latencies binned in 3 sec intervals. The dotted line represents the minimum response latency (36 sec) which is rewarded. C, E) The average ratio of the number of lever presses to the number of rewards earned \pm SEM is shown for each group. *, $p < 0.05$. See also Figure S4.

Figure 5. Neither CaMKII-tTS+ nor Pet-1-Cre+ mice show impulsive behavior in the DRL paradigm. A, C) The distribution of the latencies of lever presses in the DRL is shown for CaMKII-tTS+ mice (green), Pet-1-Cre+ mice (red) and their littermate controls (black). Group means \pm SEM are presented over latencies binned in 3 sec intervals. The dotted line represents the minimum response latency (36 sec) which is rewarded. B, D) The average ratio of the number of lever presses to the number of rewards earned \pm SEM is shown for each group. See also Figure S5.

Figure 6. Adult expression of 5-HT1BR mediates impulsive behavior in a Go/No-Go task. A) Schematic illustrating the house-light and lever-light cues in the operant box during the inter-trial interval (ITI) and during Go and No-Go trials. B, C) The group means \pm SEM of the impulsivity index, defined as the number of rewarded No-Go trials subtracted from the number of rewarded Go trials, is shown over 15 days for β Actin-tTS- (black) and tTS+ (yellow) mice in the absence of doxycycline (B) or following adult administration (C). No-Go trials lasted for 5 sec on the first 12 days, and 10 sec on days 13-15. *, $p < 0.05$. See also Figure S6.

Figure 7. Adult expression of 5-HT1BR mediates dopamine levels in the nucleus accumbens. Dopamine levels in microdialysis samples from the nucleus accumbens (A) and dorsal striatum (B) are shown as group means \pm SEM of the percent of baseline for 100 min following peripheral injection of the dopamine transporter inhibitor, GBR 12090. Insets show area under the curve (AUC) of the dopamine concentrations (nM) over the 100 minutes following injection of GBR 12090. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$. See also Figure S7.

Figure 8. Summary of spatial and temporal contributions of 5-HT1BR to aggression, impulsivity and dopamine levels.

References

- Ansorge, M.S., Zhou, M., Lira, A., Hen, R., and Gingrich, J.A. (2004). Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice. *Science* 306, 879-881.
- Audero, E., Mlinar, B., Baccini, G., Skachokova, Z.K., Corradetti, R., and Gross, C. (2013). Suppression of serotonin neuron firing increases aggression in mice. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 33, 8678-8688.

Banerjee, E., Banerjee, D., Chatterjee, A., Sinha, S., and Nandagopal, K. (2012). Selective maternal inheritance of risk alleles and genetic interaction between serotonin receptor-1B (5-HT1B) and serotonin transporter (SLC6A4) in ADHD. *Psychiatry research* 200, 1083-1085.

Bari, A., and Robbins, T.W. (2013). Inhibition and impulsivity: behavioral and neural basis of response control. *Progress in neurobiology* 108, 44-79.

Bartolomucci, A., Chirieleison, A., Gioiosa, L., Ceresini, G., Parmigiani, S., and Palanza, P. (2004). Age at group formation alters behavior and physiology in male but not female CD-1 mice. *Physiology & behavior* 82, 425-434.

Boschert, U., Amara, D.A., Segu, L., and Hen, R. (1994). The mouse 5-hydroxytryptamine1B receptor is localized predominantly on axon terminals. *Neuroscience* 58, 167-182.

Brevers, D., Cleeremans, A., Verbruggen, F., Bechara, A., Kornreich, C., Verbanck, P., and Noel, X. (2012). Impulsive action but not impulsive choice determines problem gambling severity. *PloS one* 7, e50647.

Broos, N., Schmaal, L., Wiskerke, J., Kosteljk, L., Lam, T., Stoop, N., Weierink, L., Ham, J., de Geus, E.J., Schoffelmeer, A.N., *et al.* (2012). The relationship between impulsive choice and impulsive action: a cross-species translational study. *PloS one* 7, e36781.

Brown, G.L., Goodwin, F.K., Ballenger, J.C., Goyer, P.F., and Major, L.F. (1979). Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiatry research* 1, 131-139.

Brunner, D., and Hen, R. (1997). Insights into the neurobiology of impulsive behavior from serotonin receptor knockout mice. *Annals of the New York Academy of Sciences* 836, 81-105.

Brunner, H.G., Nelen, M., Breakefield, X.O., Ropers, H.H., and van Oost, B.A. (1993). Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science* 262, 578-580.

Cao, J., LaRocque, E., and Li, D. (2013). Associations of the 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1B gene (HTR1B) with alcohol, cocaine, and heroin abuse. *American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 162B, 169-176.

Cases, O., Seif, I., Grimsby, J., Gaspar, P., Chen, K., Pournin, S., Muller, U., Aguet, M., Babinet, C., Shih, J.C., *et al.* (1995). Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science* 268, 1763-1766.

Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T.E., Mill, J., Martin, J., Craig, I.W., Taylor, A., and Poulton, R. (2002). Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 297, 851-854.

Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Craig, I.W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., *et al.* (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301, 386-389.

Castanon, N., Searce-Levie, K., Lucas, J.J., Rocha, B., and Hen, R. (2000). Modulation of the effects of cocaine by 5-HT1B receptors: a comparison of knockouts and antagonists. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 67, 559-566.

Coccaro, E.F. (1992). Impulsive aggression and central serotonergic system function in humans: an example of a dimensional brain-behavior relationship. *International clinical psychopharmacology* 7, 3-12.

Cole, B.J., and Robbins, T.W. (1987). Amphetamine impairs the discriminative performance of rats with dorsal noradrenergic bundle lesions on a 5-choice serial reaction time task: new evidence for central dopaminergic-noradrenergic interactions. *Psychopharmacology* 91, 458-466.

Cole, B.J., and Robbins, T.W. (1989). Effects of 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens septi on performance of a 5-choice serial reaction time task in rats: implications for theories of selective attention and arousal. *Behavioural brain research* 33, 165-179.

Conner, T.S., Jensen, K.P., Tennen, H., Furneaux, H.M., Kranzler, H.R., and Covault, J. (2010). Functional polymorphisms in the serotonin 1B receptor gene (HTR1B) predict self-reported anger and hostility

among young men. *American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 153B, 67-78.

Crockett, M.J., Clark, L., and Robbins, T.W. (2009). Reconciling the role of serotonin in behavioral inhibition and aversion: acute tryptophan depletion abolishes punishment-induced inhibition in humans. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 29, 11993-11999.

Dalley, J.W., Everitt, B.J., and Robbins, T.W. (2011). Impulsivity, compulsivity, and top-down cognitive control. *Neuron* 69, 680-694.

de Bruin, J.P., van Oyen, H.G., and Van de Poll, N. (1983). Behavioural changes following lesions of the orbital prefrontal cortex in male rats. *Behavioural brain research* 10, 209-232.

Dennis, R.L., Lay, D.C., Jr., and Cheng, H.W. (2013). Effects of early serotonin programming on behavior and central monoamine concentrations in an avian model. *Behavioural brain research* 253, 290-296.

Dodge, K.A., Bates, J.E., and Pettit, G.S. (1990). Mechanisms in the cycle of violence. *Science* 250, 1678-1683.

Dorfman, H.M., Meyer-Lindenberg, A., and Buckholtz, J.W. (2014). Neurobiological Mechanisms for Impulsive-Aggression: The Role of MAOA. *Current topics in behavioral neurosciences*.

Gao, F., Zhu, Y.S., Wei, S.G., Li, S.B., and Lai, J.H. (2011). Polymorphism G861C of 5-HT receptor subtype 1B is associated with heroin dependence in Han Chinese. *Biochemical and biophysical research communications* 412, 450-453.

Garcia-Forero, C., Gallardo-Pujol, D., Maydeu-Olivares, A., and Andres-Pueyo, A. (2009). Disentangling impulsiveness, aggressiveness and impulsive aggression: an empirical approach using self-report measures. *Psychiatry research* 168, 40-49.

Gizer, I.R., Ficks, C., and Waldman, I.D. (2009). Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Human genetics* 126, 51-90.

Guimaraes, A.P., Schmitz, M., Polanczyk, G.V., Zeni, C., Genro, J., Roman, T., Rohde, L.A., and Hutz, M.H. (2009). Further evidence for the association between attention deficit/hyperactivity disorder and the serotonin receptor 1B gene. *Journal of neural transmission* 116, 1675-1680.

Hamblin, M.W., and Metcalf, M.A. (1991). Primary structure and functional characterization of a human 5-HT_{1D}-type serotonin receptor. *Molecular pharmacology* 40, 143-148.

Harrison, A.A., Everitt, B.J., and Robbins, T.W. (1997). Central 5-HT depletion enhances impulsive responding without affecting the accuracy of attentional performance: interactions with dopaminergic mechanisms. *Psychopharmacology* 133, 329-342.

Higley, J.D., and Linnoila, M. (1997). Low central nervous system serotonergic activity is traitlike and correlates with impulsive behavior. A nonhuman primate model investigating genetic and environmental influences on neurotransmission. *Annals of the New York Academy of Sciences* 836, 39-56.

Ho, M.Y., Mobini, S., Chiang, T.J., Bradshaw, C.M., and Szabadi, E. (1999). Theory and method in the quantitative analysis of "impulsive choice" behaviour: implications for psychopharmacology. *Psychopharmacology* 146, 362-372.

Jensen, K.P., Covault, J., Conner, T.S., Tennen, H., Kranzler, H.R., and Furneaux, H.M. (2009). A common polymorphism in serotonin receptor 1B mRNA moderates regulation by miR-96 and associates with aggressive human behaviors. *Molecular psychiatry* 14, 381-389.

Kaneko, M., and Takahashi, T. (2004). Presynaptic mechanism underlying cAMP-dependent synaptic potentiation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 24, 5202-5208.

Lin, D., Boyle, M.P., Dollar, P., Lee, H., Lein, E.S., Perona, P., and Anderson, D.J. (2011). Functional identification of an aggression locus in the mouse hypothalamus. *Nature* 470, 221-226.

Loos, M., van der Sluis, S., Bochdanovits, Z., van Zutphen, I.J., Pattij, T., Stiedl, O., Neuro, B.M.P.c., Smit, A.B., and Spijker, S. (2009). Activity and impulsive action are controlled by different genetic and environmental factors. *Genes, brain, and behavior* 8, 817-828.

Mallo, M., Kanzler, B., and Ohnemus, S. (2003). Reversible gene inactivation in the mouse. *Genomics* 81, 356-360.

Maroteaux, L., Saudou, F., Amlaiky, N., Boschert, U., Plassat, J.L., and Hen, R. (1992). Mouse 5HT1B serotonin receptor: cloning, functional expression, and localization in motor control centers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89, 3020-3024.

McDonald, M.P., Wong, R., Goldstein, G., Weintraub, B., Cheng, S.Y., and Crawley, J.N. (1998). Hyperactivity and learning deficits in transgenic mice bearing a human mutant thyroid hormone beta1 receptor gene. *Learning & memory* 5, 289-301.

Mehlman, P.T., Higley, J.D., Faucher, I., Lilly, A.A., Taub, D.M., Vickers, J., Suomi, S.J., and Linnoila, M. (1994). Low CSF 5-HIAA concentrations and severe aggression and impaired impulse control in nonhuman primates. *The American journal of psychiatry* 151, 1485-1491.

Mos, J., Olivier, B., Poth, M., and van Aken, H. (1992). The effects of intraventricular administration of eltopazine, 1-(3-trifluoromethylphenyl)piperazine hydrochloride and 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin on resident intruder aggression in the rat. *European journal of pharmacology* 212, 295-298.

Nelson, R.J., and Trainor, B.C. (2007). Neural mechanisms of aggression. *Nature reviews Neuroscience* 8, 536-546.

Newman, T.K., Syagailo, Y.V., Barr, C.S., Wendland, J.R., Champoux, M., Graessle, M., Suomi, S.J., Higley, J.D., and Lesch, K.P. (2005). Monoamine oxidase A gene promoter variation and rearing experience influences aggressive behavior in rhesus monkeys. *Biological psychiatry* 57, 167-172.

O'Dell, L.E., and Parsons, L.H. (2004). Serotonin1B receptors in the ventral tegmental area modulate cocaine-induced increases in nucleus accumbens dopamine levels. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 311, 711-719.

Olivier, B., and Mos, J. (1990). Serenics, serotonin and aggression. *Progress in clinical and biological research* 361, 203-230.

Pattij, T., Broersen, L.M., van der Linde, J., Groenink, L., van der Gugten, J., Maes, R.A., and Olivier, B. (2003). Operant learning and differential-reinforcement-of-low-rate 36-s responding in 5-HT1A and 5-HT1B receptor knockout mice. *Behavioural brain research* 141, 137-145.

Pattij, T., Janssen, M.C., Vanderschuren, L.J., Schoffelmeer, A.N., and van Gaalen, M.M. (2007). Involvement of dopamine D1 and D2 receptors in the nucleus accumbens core and shell in inhibitory response control. *Psychopharmacology* 191, 587-598.

Paxinos, G., and Franklin, K.B. (1996). *The Mouse Brain in stereotaxic coordinates* (San Diego: Academic Press).

Pazos, A., Engel, G., and Palacios, J.M. (1985). beta-Adrenoceptor blocking agents recognize a subpopulation of serotonin receptors in brain. *Brain research* 343, 403-408.

Pellis, S.M., and Pasztor, T.J. (1999). The developmental onset of a rudimentary form of play fighting in C57 mice. *Developmental psychobiology* 34, 175-182.

Potenza, M.N., Walderhaug, E., Henry, S., Gallezot, J.D., Planeta-Wilson, B., Ropchan, J., and Neumeister, A. (2013). Serotonin 1B receptor imaging in pathological gambling. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 14, 139-145.

Proudnikov, D., LaForge, K.S., Hofflich, H., Levenstien, M., Gordon, D., Barral, S., Ott, J., and Kreek, M.J. (2006). Association analysis of polymorphisms in serotonin 1B receptor (HTR1B) gene with heroin addiction: a comparison of molecular and statistically estimated haplotypes. *Pharmacogenetics and genomics* 16, 25-36.

Raine, A., Buchsbaum, M., and LaCasse, L. (1997). Brain abnormalities in murderers indicated by positron emission tomography. *Biological psychiatry* 42, 495-508.

Ricci, L.A., and Melloni, R.H., Jr. (2012). Repeated fluoxetine administration during adolescence stimulates aggressive behavior and alters serotonin and vasopressin neural development in hamsters. *Behavioral neuroscience* 126, 640-653.

Richardson-Jones, J.W., Craige, C.P., Guiard, B.P., Stephen, A., Metzger, K.L., Kung, H.F., Gardier, A.M., Dranovsky, A., David, D.J., Beck, S.G., *et al.* (2010). 5-HT_{1A} autoreceptor levels determine vulnerability to stress and response to antidepressants. *Neuron* 65, 40-52.

Richardson-Jones, J.W., Craige, C.P., Nguyen, T.H., Kung, H.F., Gardier, A.M., Dranovsky, A., David, D.J., Guiard, B.P., Beck, S.G., Hen, R., *et al.* (2011). Serotonin-1A autoreceptors are necessary and sufficient for the normal formation of circuits underlying innate anxiety. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 31, 6008-6018.

Robbins, T.W., Gillan, C.M., Smith, D.G., de Wit, S., and Ersche, K.D. (2012). Neurocognitive endophenotypes of impulsivity and compulsivity: towards dimensional psychiatry. *Trends in cognitive sciences* 16, 81-91.

Rocha, B.A., Searce-Levie, K., Lucas, J.J., Hiroi, N., Castanon, N., Crabbe, J.C., Nestler, E.J., and Hen, R. (1998). Increased vulnerability to cocaine in mice lacking the serotonin-1B receptor. *Nature* 393, 175-178.

Sari, Y. (2004). Serotonin_{1B} receptors: from protein to physiological function and behavior. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 28, 565-582.

Saudou, F., Amara, D.A., Dierich, A., LeMeur, M., Ramboz, S., Segu, L., Buhot, M.C., and Hen, R. (1994). Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT_{1B} receptor. *Science* 265, 1875-1878.

Schwartz, J.J., Morrison, R.L., Ricci, L.A., and Melloni, R.H., Jr. (2009). Paliperidone suppresses the development of the aggressive phenotype in a developmentally sensitive animal model of escalated aggression. *Psychopharmacology* 203, 653-663.

Scott, M.M., Wylie, C.J., Lerch, J.K., Murphy, R., Lobur, K., Herlitze, S., Jiang, W., Conlon, R.A., Strowbridge, B.W., and Deneris, E.S. (2005). A genetic approach to access serotonin neurons for in vivo and in vitro studies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102, 16472-16477.

Seo, D., Patrick, C.J., and Kennealy, P.J. (2008). Role of Serotonin and Dopamine System Interactions in the Neurobiology of Impulsive Aggression and its Comorbidity with other Clinical Disorders. *Aggression and violent behavior* 13, 383-395.

Shippenberg, T.S., Hen, R., and He, M. (2000). Region-specific enhancement of basal extracellular and cocaine-evoked dopamine levels following constitutive deletion of the Serotonin(1B) receptor. *Journal of neurochemistry* 75, 258-265.

Siegel, A., Roeling, T.A., Gregg, T.R., and Kruk, M.R. (1999). Neuropharmacology of brain-stimulation-evoked aggression. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 23, 359-389.

Sijbesma, H., Schipper, J., de Kloet, E.R., Mos, J., van Aken, H., and Olivier, B. (1991). Postsynaptic 5-HT₁ receptors and offensive aggression in rats: a combined behavioural and autoradiographic study with eltopazine. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 38, 447-458.

Simon, N.G., Cologer-Clifford, A., Lu, S.F., McKenna, S.E., and Hu, S. (1998). Testosterone and its metabolites modulate 5HT_{1A} and 5HT_{1B} agonist effects on intermale aggression. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 23, 325-336.

Solanto, M.V., Abikoff, H., Sonuga-Barke, E., Schachar, R., Logan, G.D., Wigal, T., Hechtman, L., Hinshaw, S., and Turkel, E. (2001). The ecological validity of delay aversion and response inhibition as measures of impulsivity in AD/HD: a supplement to the NIMH multimodal treatment study of AD/HD. *Journal of abnormal child psychology* 29, 215-228.

Sonuga-Barke, E.J. (2003). The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 27, 593-604.

Stoltenberg, S.F., Christ, C.C., and Highland, K.B. (2012). Serotonin system gene polymorphisms are associated with impulsivity in a context dependent manner. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 39, 182-191.

Takahashi, A., Nagayasu, K., Nishitani, N., Kaneko, S., and Koide, T. (2014). Control of intermale aggression by medial prefrontal cortex activation in the mouse. *PLoS one* 9, e94657.

Tanaka, K.F., Samuels, B.A., and Hen, R. (2012). Serotonin receptor expression along the dorsal-ventral axis of mouse hippocampus. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences* 367, 2395-2401.

Terranova, M.L., Laviola, G., de Acetis, L., and Alleva, E. (1998). A description of the ontogeny of mouse agonistic behavior. *Journal of comparative psychology* 112, 3-12.

Venables, W.N., and Ripley, B.D. (2002). *Modern Applied Statistics with S*, Fourth edn (New York: Springer).

Volkow, N.D., Tancredi, L.R., Grant, C., Gillespie, H., Valentine, A., Mullani, N., Wang, G.J., and Hollister, L. (1995). Brain glucose metabolism in violent psychiatric patients: a preliminary study. *Psychiatry research* 61, 243-253.

Yan, Q.S., and Yan, S.E. (2001). Activation of 5-HT(1B/1D) receptors in the mesolimbic dopamine system increases dopamine release from the nucleus accumbens: a microdialysis study. *European journal of pharmacology* 418, 55-64.

Yan, Q.S., Zheng, S.Z., and Yan, S.E. (2004). Involvement of 5-HT1B receptors within the ventral tegmental area in regulation of mesolimbic dopaminergic neuronal activity via GABA mechanisms: a study with dual-probe microdialysis. *Brain research* 1021, 82-91.

Yu, Q., Teixeira, C.M., Mahadevia, D., Huang, Y., Balsam, D., Mann, J.J., Gingrich, J.A., and Ansorge, M.S. (2014). Dopamine and serotonin signaling during two sensitive developmental periods differentially impact adult aggressive and affective behaviors in mice. *Molecular psychiatry*.

Zouk, H., McGirr, A., Lebel, V., Benkelfat, C., Rouleau, G., and Turecki, G. (2007). The effect of genetic variation of the serotonin 1B receptor gene on impulsive aggressive behavior and suicide. *American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 144B, 996-1002.

Figure 1

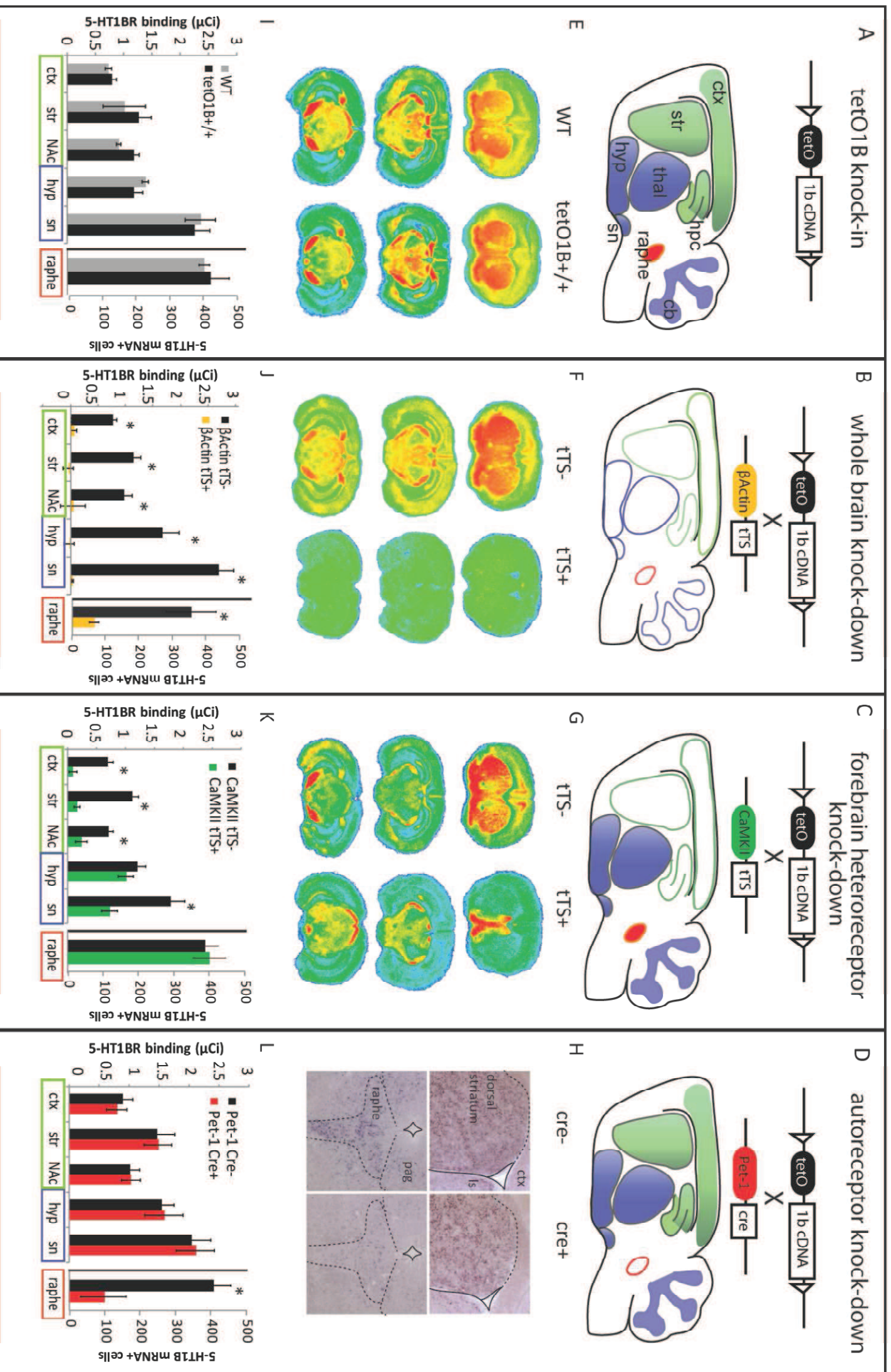


Figure 2

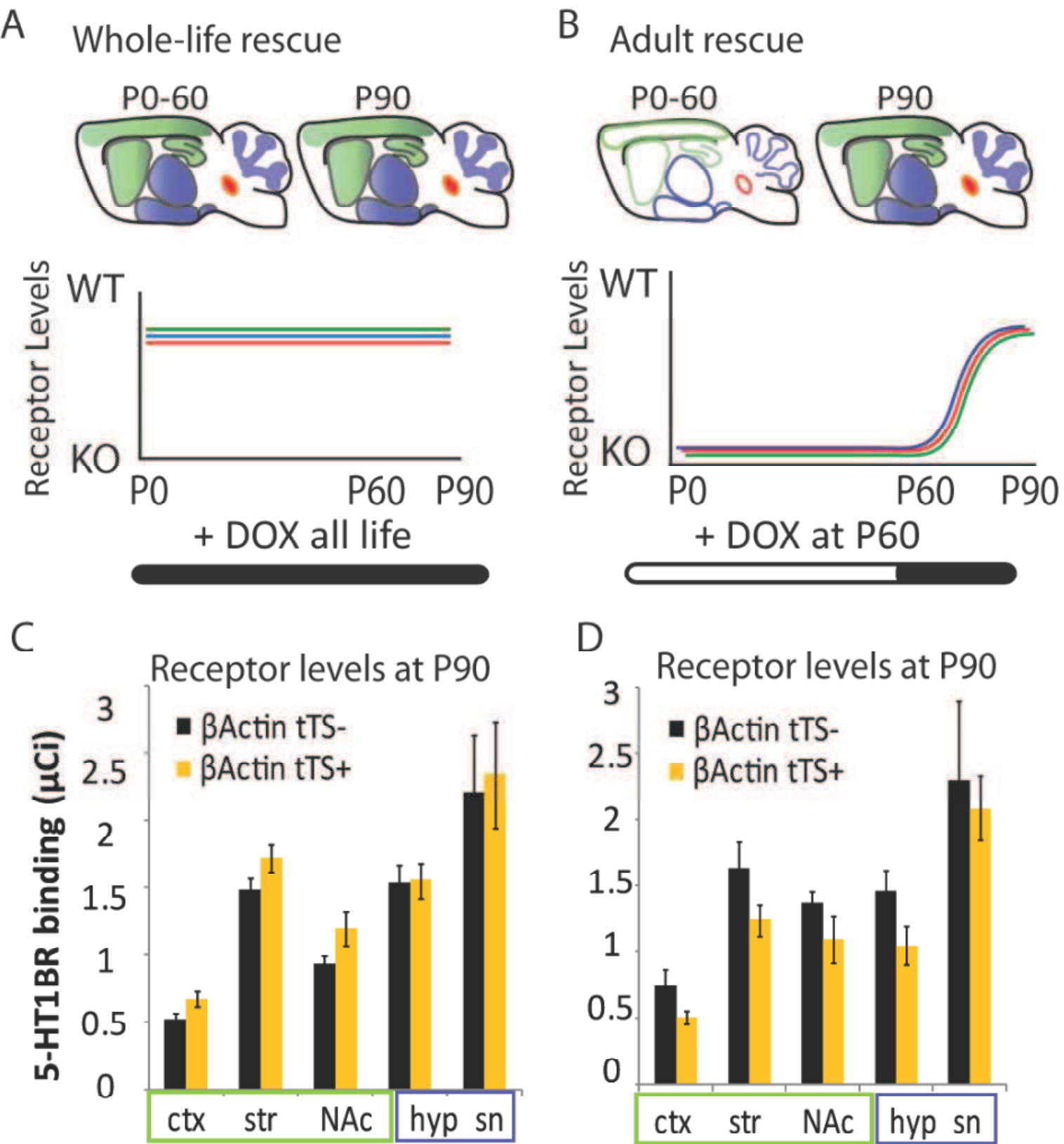


Figure 3

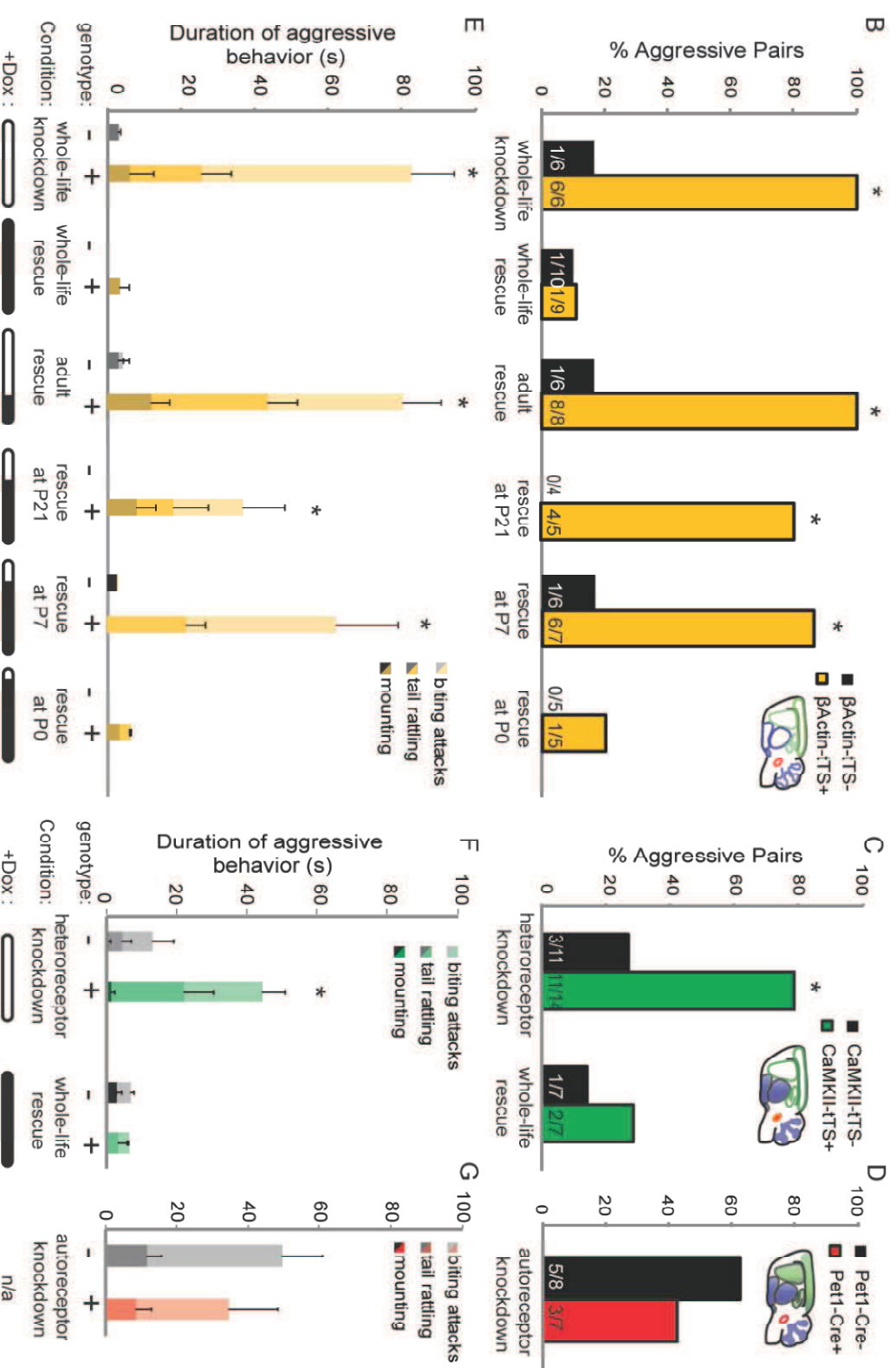
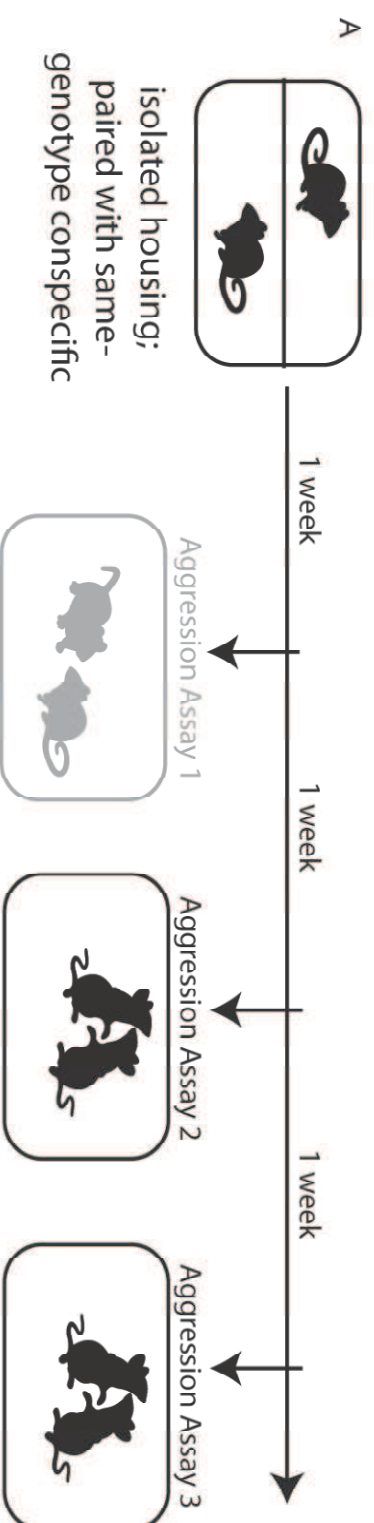


Figure 4

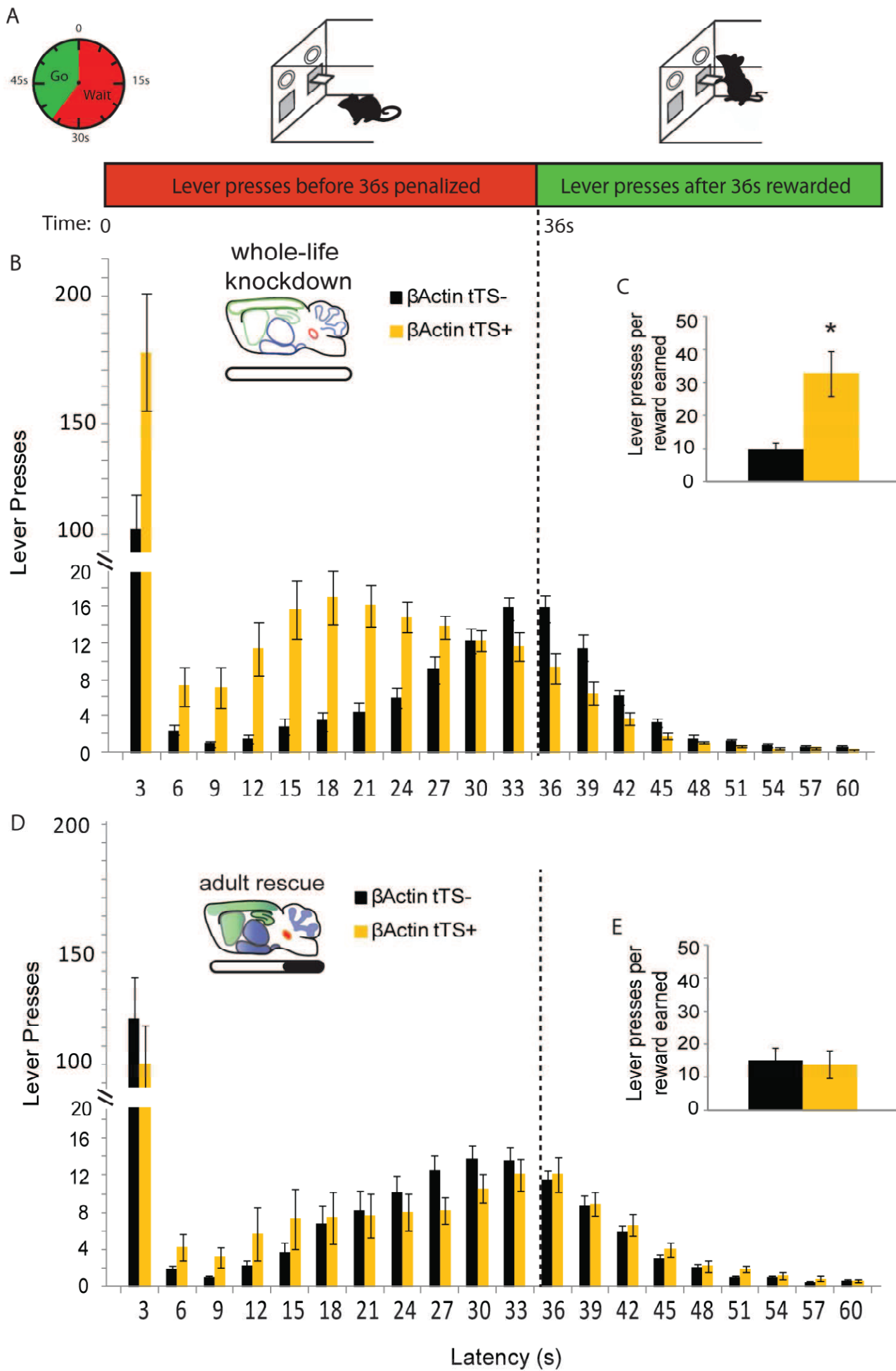


Figure 5

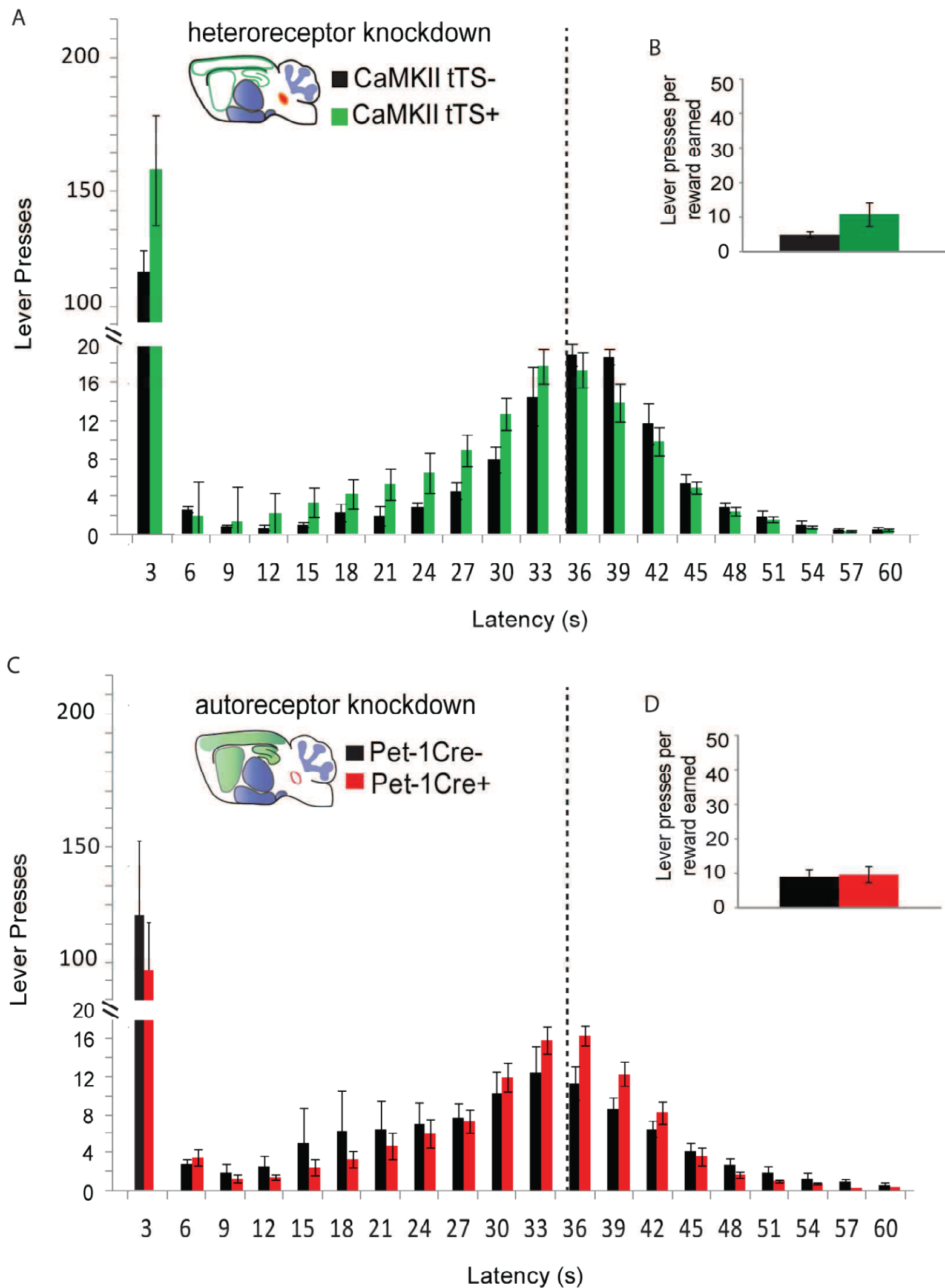


Figure 6

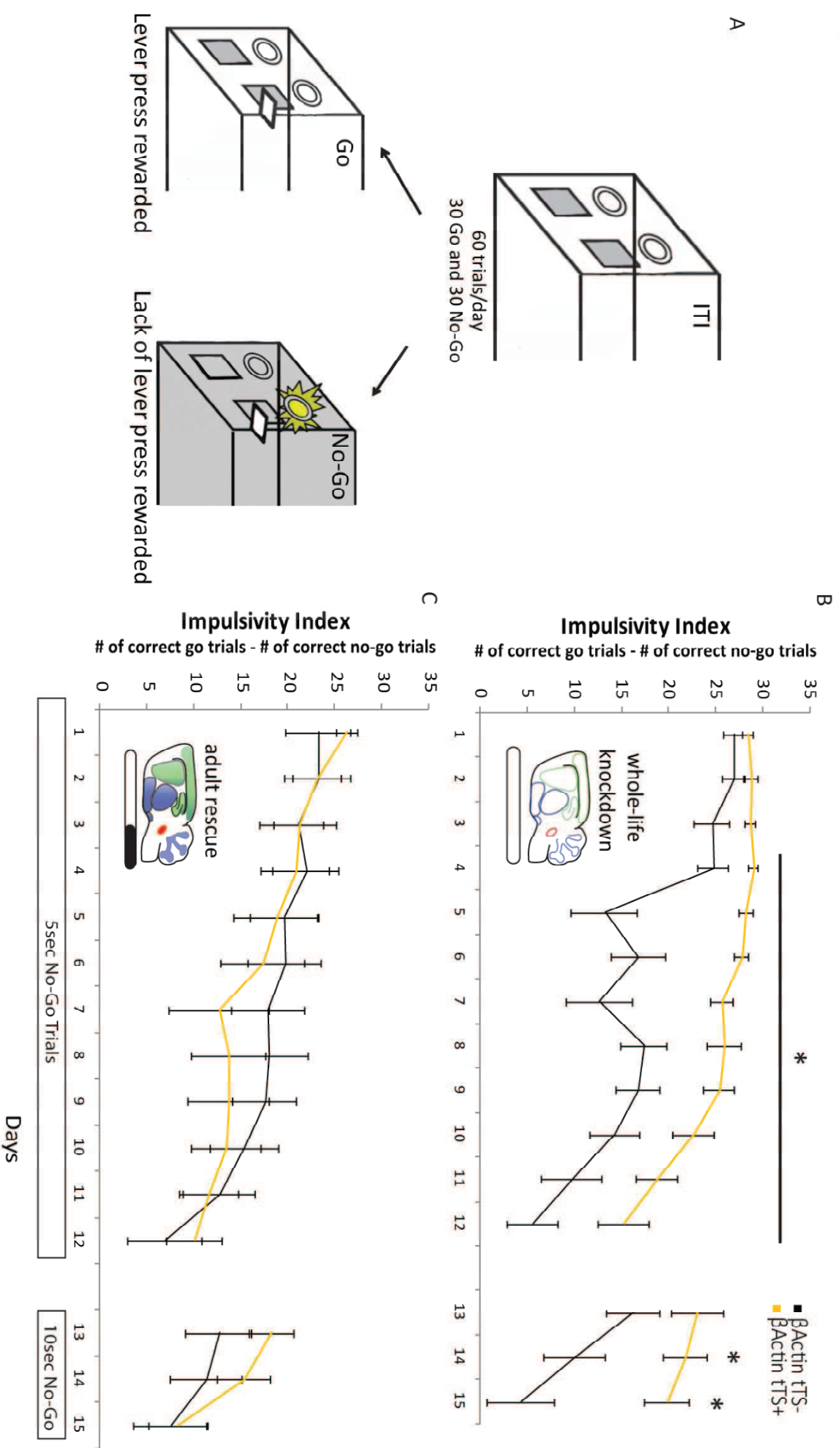


Figure 7

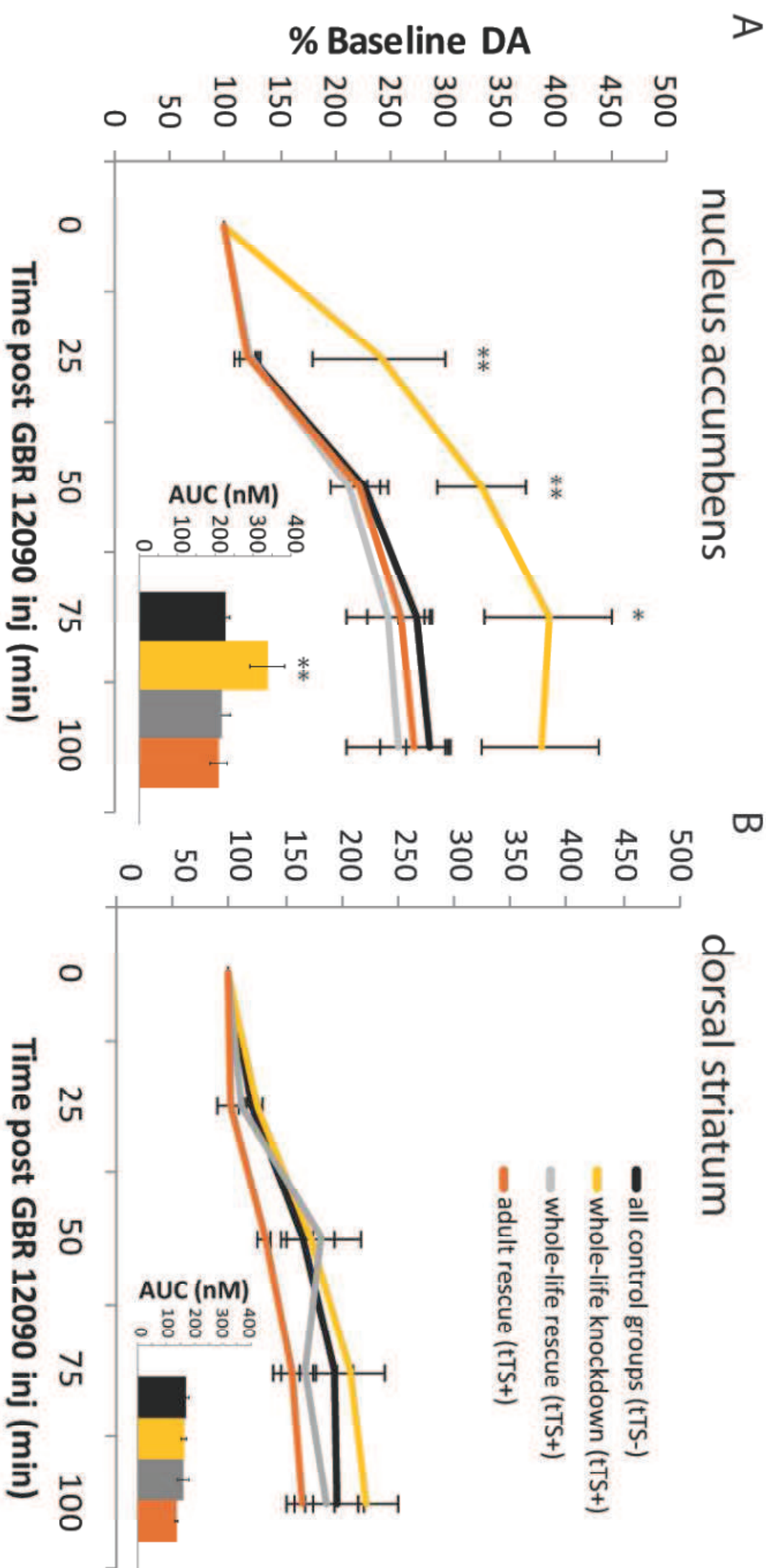


Figure 8

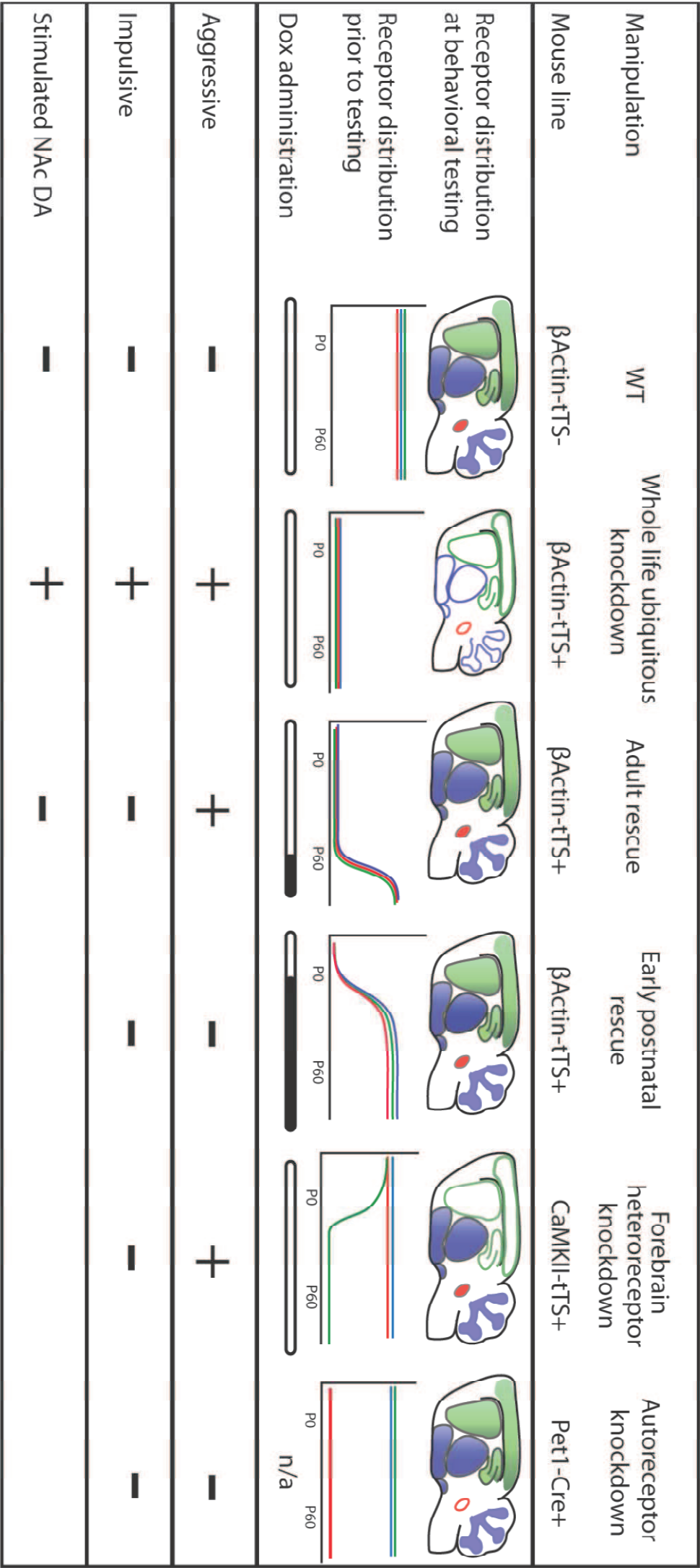
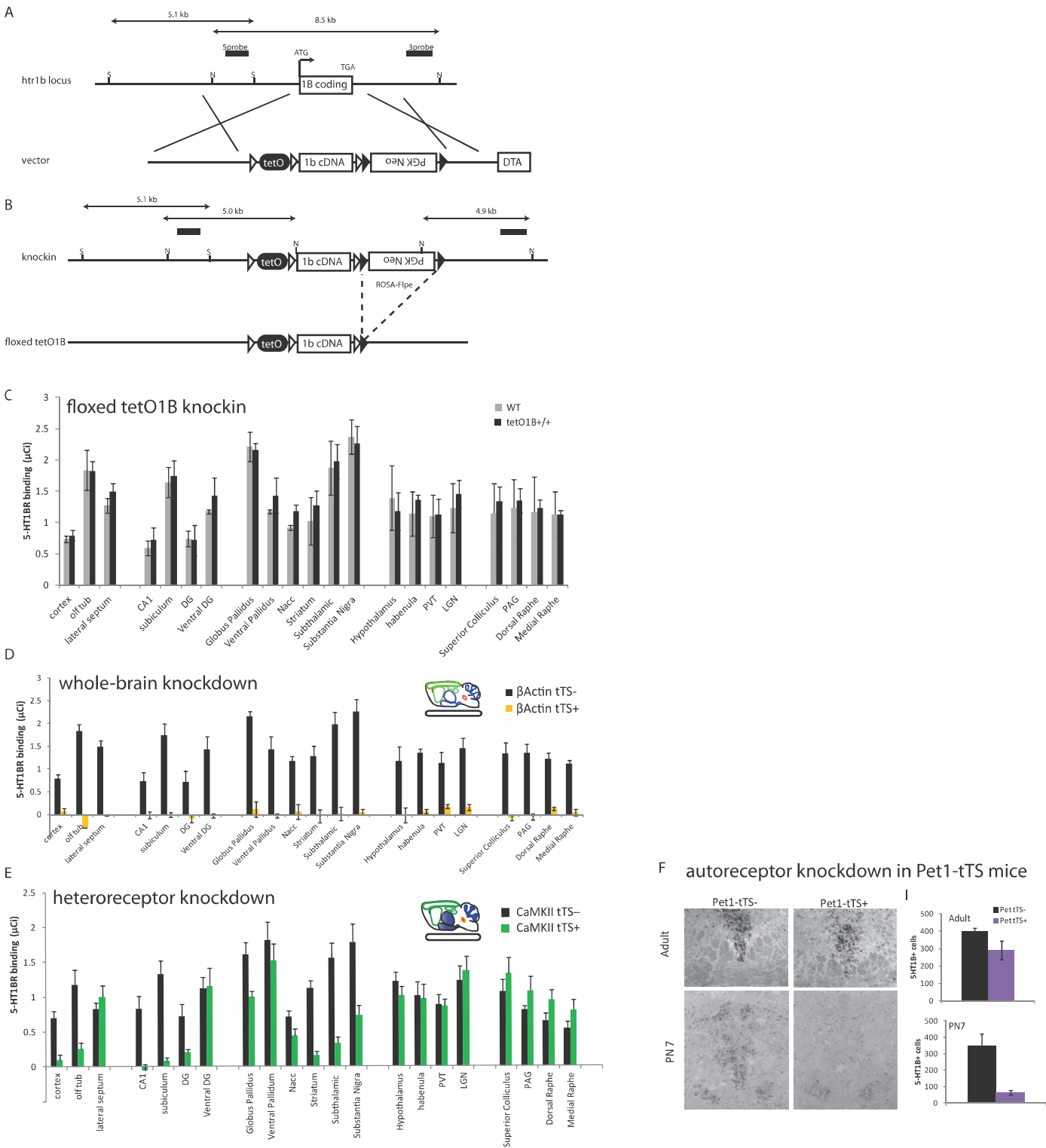


Figure S1, related to Figure 1



Generation and characterization of a floxed tetO1B mouse. A) The *htr1b* gene locus is shown in relation to the coding region (1B coding). SacI (S) and NcoI (N) restriction sites and locations of 5' and 3' probe binding sites used in southern blot screens are shown. The tetO1B vector that replaced the endogenous *htr1b* coding region by homologous recombination is shown containing loxP sites (open triangles), tetracycline operator with a minimal promoter (tetO), 1b cDNA (endogenous *htr1b* coding region has only 1 exon), flippase recognition target (FRT) sites (filled triangles), PGK neo selection cassette for positive selection, and diphtheria toxin A receptor (DTA) gene for negative selection. B) The 5-HT1BR gene locus is shown in the knock-in (KI) mouse with SacI and NcoI binding sites, in addition to the location of Southern blot probe binding sites. Once generated, the KI mouse was crossed to a ROSA-Flpe mouse to excise the PGK Neo cassette. The resulting mouse (tetO1B flox) was used in all experiments. C, D, E) Quantification of 5-HT1BR receptor autoradiography in tetO1B flox compared to WT mice (C), tetO1B-βActin-tTS+ compared to tTS- mice (D) and tetO1B-CaMKII-tTS+ compared to tTS- mice (E) throughout the brain. F) Representative images from Pet1-tTS+ and tTS- mice of the raphe showing 5-HT1BR mRNA. G) Quantification of the number of 5-HT1BR+ cells is shown in adulthood and at postnatal day 7. H) Representative images of 5-HT1BR mRNA in the raphe of Pet1-Cre+ and Cre- mice. I) Quantification of the number of 5-HT1BR+ cells in the raphe of Pet1-Cre+ and Cre- mice.

Figure S2, related to Figure 2

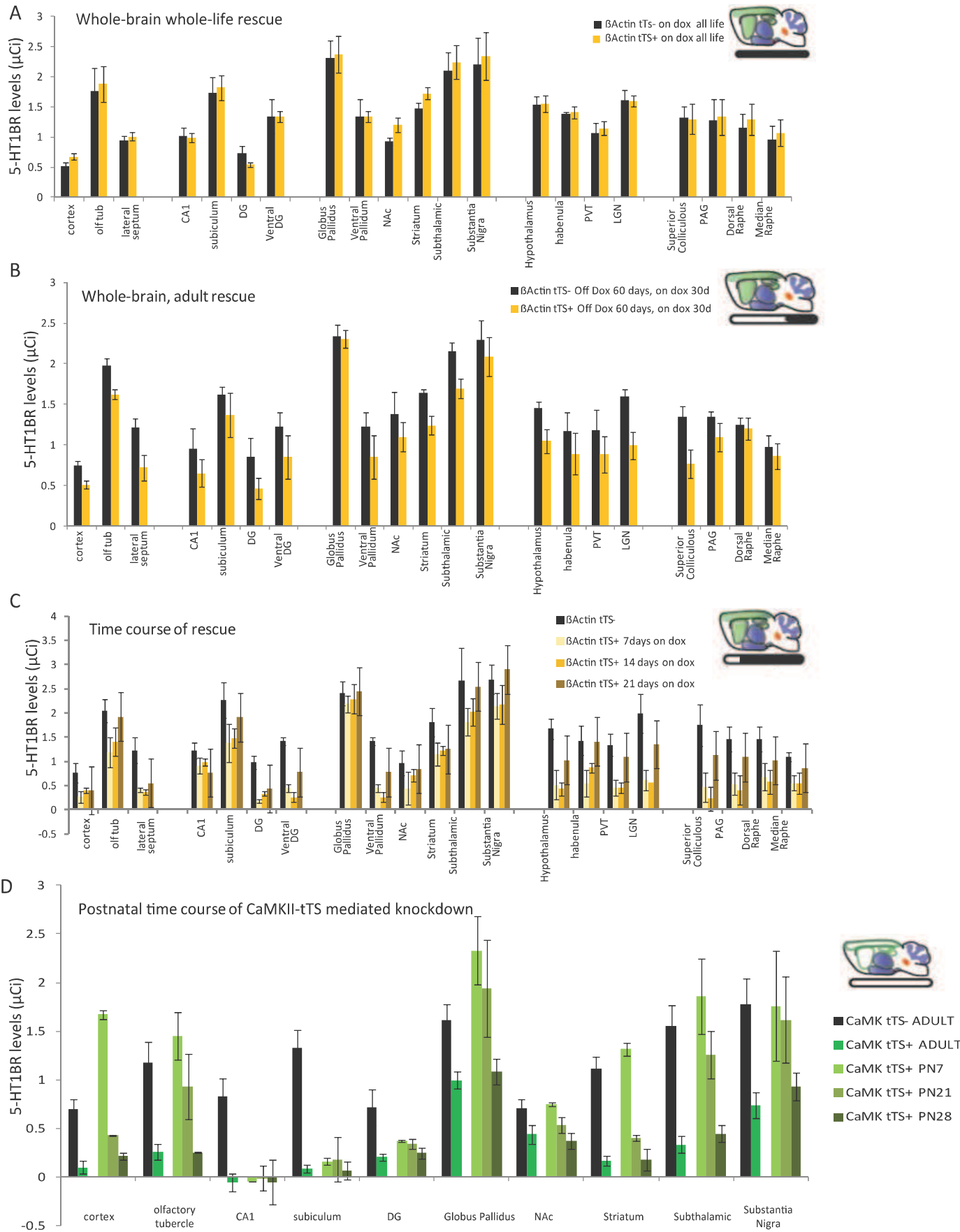


Figure S2. Characterization of the temporal regulation of 5-HT₁BR expression via DOX administration in the floxed tetO1B mouse model. Quantification of 5-HT₁BR autoradiography throughout the brain is shown in βActin-tTS (A-C) and CaMKII-tTS (D) mice.

Figure S3, related to Figure 3

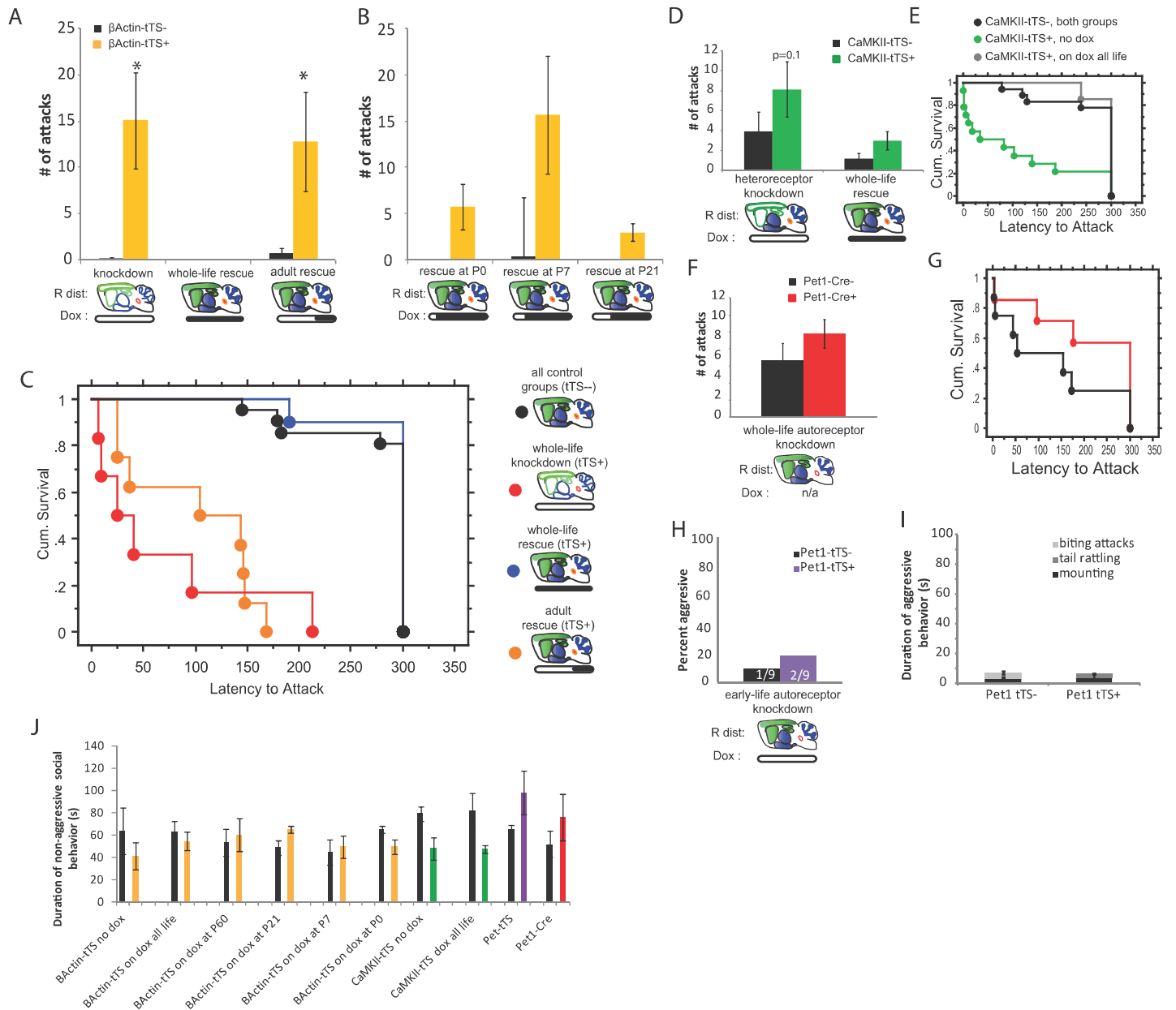


Figure S3. Additional measures of aggressive behavior. A,B,D,F) The number of biting attack incidences is shown for β Actin-tTS, CaMKII-tTS, and Pet-1-Cre lines. C,E,G) A survival curve is shown to represent latency to attack during aggression assays. H) Percent of aggressive pairs and I) duration of aggressive behavior is shown for Pet-1-tTS+ mice and littermate controls. J) The duration of non-aggressive social behavior is shown for all mouse lines tested and their littermate controls. *, $p < 0.05$

Figure S4, related to Figure 4

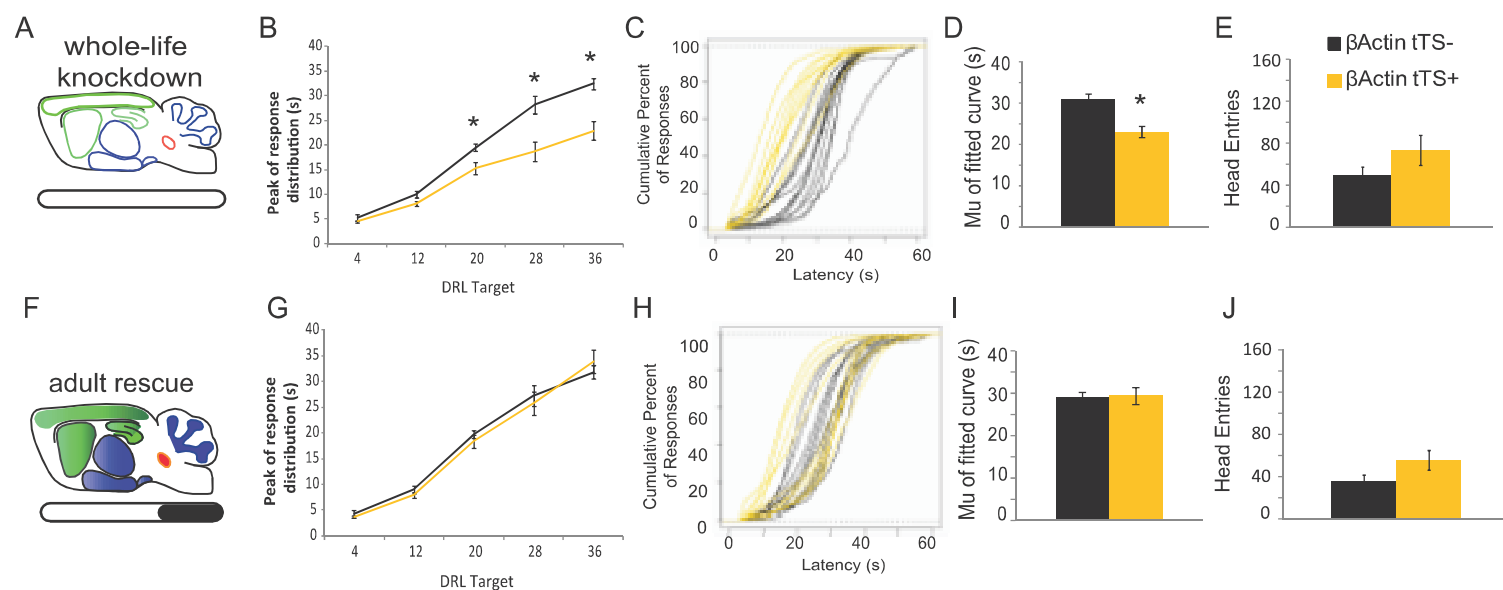


Figure S4. Additional measures of impulsive behavior in β Actin-tTS mice in the DRL. Schematic shows 5-HT1B receptor distribution in the brain during the A) absence and F) adult administration of doxycycline in β Actin-tTS mice. B,G) The mode of the distribution of lever press latencies is shown from training sessions with target times ranging from 4 to 36 sec. C,H) Cumulative distribution functions for the lever press latencies are shown for individual β Actin-tTS+ (yellow) and β Actin-tTS- (black) mice at DRL-36. D,I) The mean of the normal curve fit to the distribution of lever press latencies at DRL-36 is shown \pm SEM. E,J) The average number of head entries into the reward magazine during a single session of DRL-36 is shown \pm SEM. *, $p < 0.05$.

Figure S5, related to Figure 5

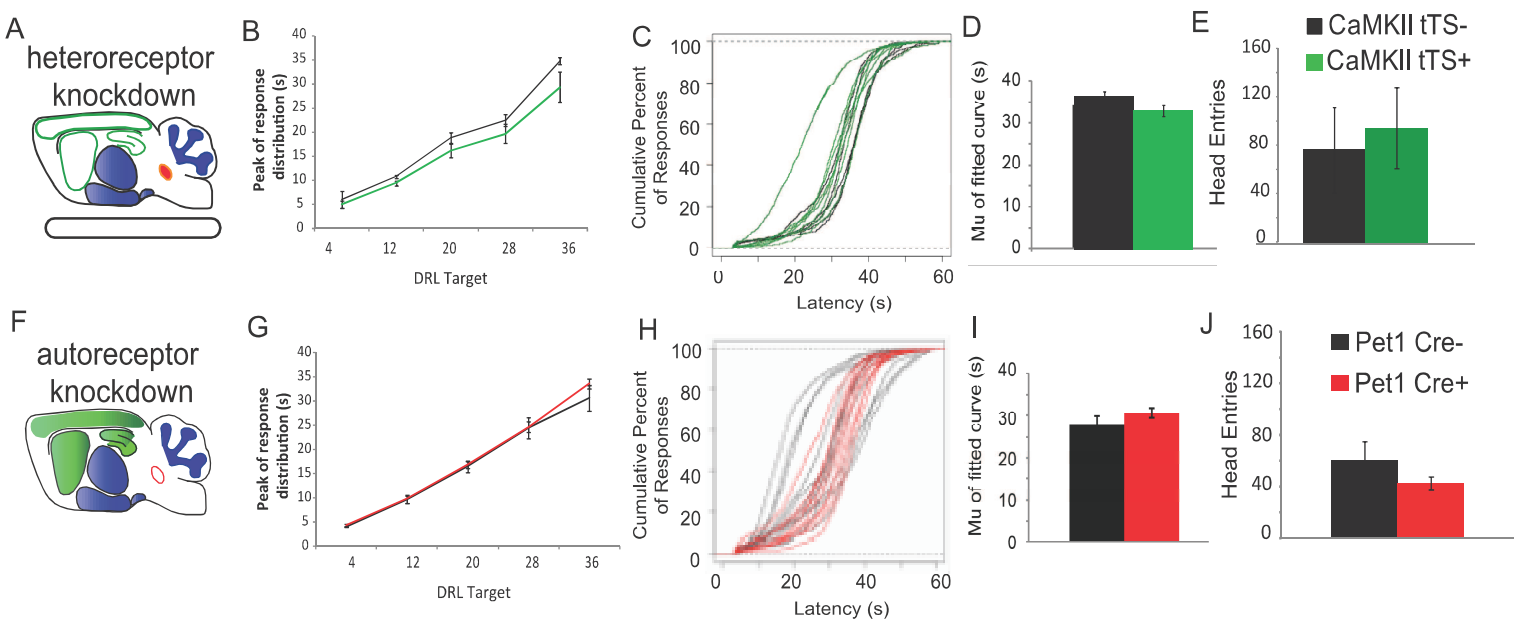


Figure S5. Additional measures of impulsive behavior in hetero- and auto-receptor knockdown mice in the DRL. Schematic shows 5-HT1B receptor distribution in the brain in A) CaMKII-tTS and F) Pet1-Cre mice. B,G) The mode of the distribution of lever press latencies is shown from training sessions with target times ranging from 4 to 36sec. C,H) Cumulative distribution functions for the lever press latencies are shown for individual CaMKII-tTS+ (green), Pet1-Cre+ (red) and control (black) mice within a session at DRL-36. D,I) The mean of the normal curve fit to the distribution of lever press latencies at DRL-36 is shown \pm SEM. E,J) The average number of head entries into the reward magazine during a single session of DRL-36 is shown \pm SEM.

Figure S6, related to Figure 6

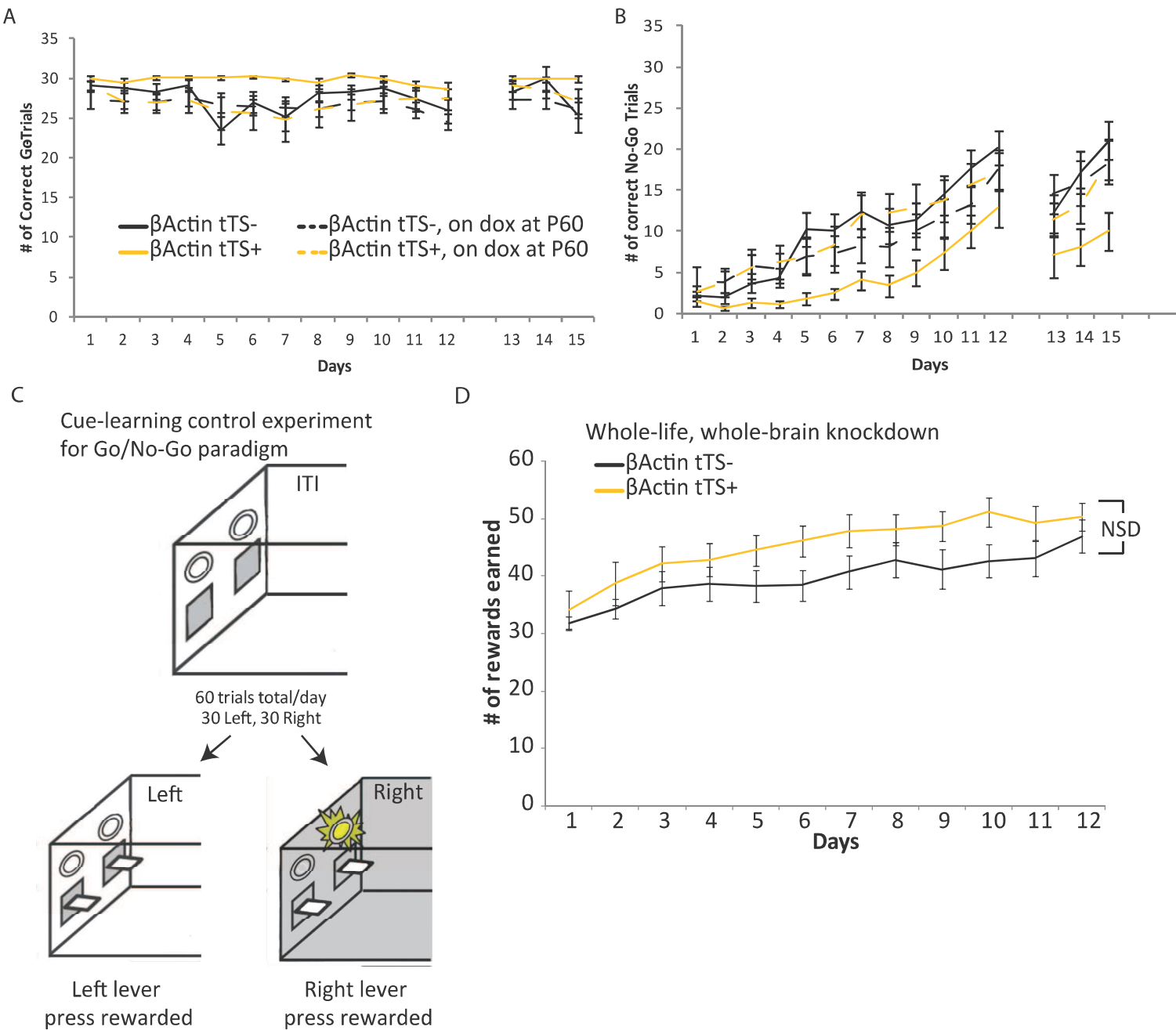


Figure S6. Additional measures and contingency learning control experiment for Go/No-Go. A, B) The group means \pm SEM of the number of correct Go and No-Go trials are shown over 15 days for β Actin-tTS- (black) and tTS+ (yellow) mice in the absence of doxycycline (solid lines) or following adult administration of doxycycline (dashed lines). C) Schematic illustrating the house-light and lever-light cues in the operant box during the inter-trial interval (ITI) and during Left and Right Lever trials. D) The number of rewards earned is shown for β Actin-tTS+ and tTS- mice over 12 consecutive daily sessions.

Figure S7, related to Figure 7

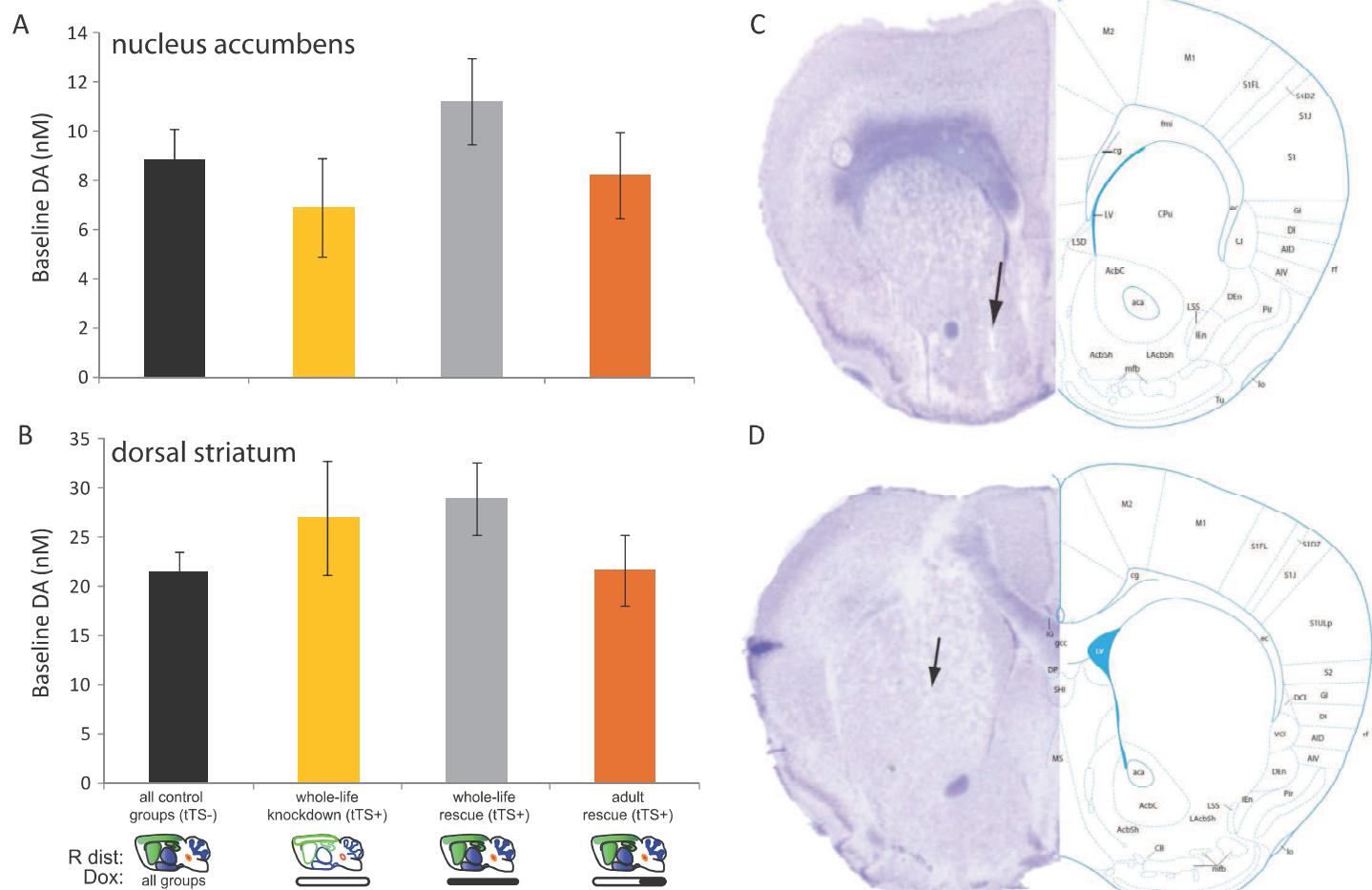


Figure S7. Microdialysis measurements of baseline dopamine levels are shown from the nucleus accumbens (A) and dorsal striatum (B) of BActin-tTS+ and tTS- mice. Representative pictures of cresyl violet-stained hemisectoral sections showing microdialysis probe placement at the level of the nucleus accumbens (C) and the dorsal striatum (D). Corresponding anatomical maps from the mouse brain atlas (Paxinos and Franklin, 1996) at bregma+1.4 and bregma+0.7, respectively are shown. Arrows indicate the location of the tip of the microdialysis probe implant. Note that 2 mm long probes were used. The entire active membrane of the probes was located in the aforementioned anatomical structure.

Troubles du sommeil dans un modèle neuroendocrinien d'anxiété/dépression : stratégies de correction par des antidépresseurs monoaminergiques et innovants

Résumé

Les pathologies dépressives se définissent par des symptômes hétérogènes qui incluent les troubles du sommeil comme facteur de comorbidité. La comorbidité des troubles du sommeil dans la dépression est habituellement marquée d'une diminution de sommeil lent, d'une augmentation de sommeil paradoxal et d'une fragmentation du sommeil, tant chez l'Homme qu'au sein des modèles animaux de la pathologie.

Le premier objectif de ce travail expérimental a été de caractériser les troubles du sommeil suspectés dans un modèle animal de souris adultes rendues anxio/dépressives par l'administration chronique de corticostérone. Les résultats obtenus ont montré qu'une administration chronique de corticostérone induit une hypersomnie avec augmentation de sommeil lent, une diminution du sommeil paradoxal et une fragmentation des états de veille et de sommeil. La description du sommeil du modèle de souris CORT enrichit la classification actuelle en modélisant des troubles du sommeil atypiques présents chez près de 20% des sujets dépressifs.

Le second objectif a été de corriger ces troubles du sommeil par l'administration chronique d'antidépresseurs classique (fluoxétine) et innovant (agomélatine). Si chacune des molécules antidépressives testées a révélé un effet bénéfique vis-à-vis de la somnolence des souris CORT, l'agomélatine a montré sa supériorité pour prévenir l'inhibition du sommeil paradoxal induite par la corticostérone et accentuée par la fluoxétine.

Mots-clefs

Troubles du sommeil, anxiété/dépression, corticostérone, antidépresseur, fluoxétine, agomélatine.

PÔLE : PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

Laboratoire EA 3544, Neuropharmacologie des troubles anxio/dépressifs et neurogénèse

Tour D1, 2^{ème} étage

Faculté de Pharmacie

Université Paris-Sud 11

UFR « FACULTE DE PHARMACIE DE CHÂTENAY-MALABRY »

5, rue Jean-Baptiste Clément

92296 CHÂTENAY-MALABRY cedex
